

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0016514

(43) 공개일자 2025년02월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61K 9/2013 (2013.01)  
A61K 31/519 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2025-7002285(분할)  
(22) 출원일자(국제) 2016년03월02일  
심사청구일자 없음  
(62) 원출원 특허 10-2017-7026712  
원출원일자(국제) 2016년03월02일  
심사청구일자 2021년03월02일  
(85) 번역문제출일자 2025년01월22일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/020467  
(87) 국제공개번호 WO 2016/141068  
국제공개일자 2016년09월09일  
(30) 우선권주장  
62/127,717 2015년03월03일 미국(US)  
62/193,518 2015년07월16일 미국(US)

(71) 출원인  
파마사이클릭스 엘엘씨  
미국, 일리노이 60064, 노스 시카고, 노스 위케간  
로드 1  
(72) 발명자  
아틀러리 하리샤  
미국 94306 캘리포니아주 팔로 알토 알토 맥클레  
인 스트리트 310  
총 칭 와  
미국 94536 캘리포니아주 프리몬트 키플링 플레이  
스 3332  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
김진희, 김태홍

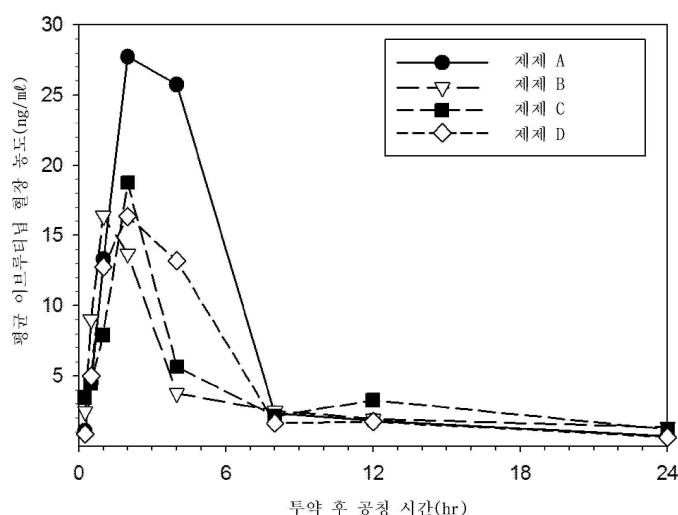
전체 청구항 수 : 총 54 항

(54) 발명의 명칭 브루톤 타이로신 키나제 저해제의 약제학적 제제

## (57) 요약

브루톤 타이로신 키나제(Btk) 저해제 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 약제학적 제제가 본 명세서에 기재되어 있다. 자가면역 질환 또는 병태, 이종 면역 질환 또는 병태, 암, 예컨대 림프종, 및 염증성 질환 또는 병태의 치료를 위한, 단독의 또는 다른 치료제와 조합된, Btk 저해제를 사용하는 방법이 또한 개시되어 있다.

## 대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61K 9/2009* (2013.01)

*A61K 9/2018* (2013.01)

*A61K 9/2027* (2013.01)

*A61K 9/2054* (2013.01)

*A61K 9/2095* (2013.01)

(72) 발명자

**쿠엘 로버트**

미국 94133 캘리포니아주 샌프란시스코 메다우 플  
레이스 23

---

**탄 헤오우**

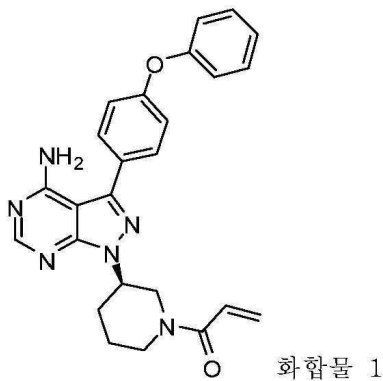
미국 95014 캘리포니아주 쿠파티노 랜디 레인  
10094

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

이브루티닙 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제로서, 이브루티닙은 하기 화합물 1의 구조를 가지는 화합물이고,



상기 고장입의 고체 정제 제제는 적어도 50w/w(%)의 이브루티닙을 포함하는, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 고장입의 고체 정제 제제는 약 50w/w(%) 내지 약 90w/w(%)의 이브루티닙을 포함하는, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 고장입의 고체 정제 제제는 약 50w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙을 포함하는, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 고장입의 고체 정제 제제는 약 60w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙을 포함하는, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 상기 고장입의 고체 정제 제제는 약 60w/w(%) 내지 약 75w/w(%)의 이브루티닙을 포함하는, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고장입의 고체 정제 제제는 과립내 성분 및 과립외 성분을 포함하는, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 부형제는 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 유동화제 및 계면활성제로 이루어진 군으로부터 선택된, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 부형제는 희석제인, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 상기 희석제는 락토스, 수크로스, 텍스트로스, 텍스트레이트, 말토텍스트린, 만니톨, 자일리톨, 소르비톨, 사이클로텍스트린, 인산칼슘, 황산칼슘, 전분, 변형 전분, 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 마이크로셀룰로스 및 탈크로 이루어진 군으로부터 선택된, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 10

제8항에 있어서, 상기 희석제는 셀룰로스인, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 11

제8항에 있어서, 상기 희석제는 락토스이고; 락토스는 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양으로 존재하는, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 12

제8항에 있어서, 상기 희석제는 락토스이고; 락토스는 약 8.5w/w(%) 또는 약 14w/w(%)의 양으로 존재하는, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 13

제8항에 있어서, 상기 희석제는 미정질 셀룰로스인, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 14

제13항에 있어서, 상기 미정질 셀룰로스는 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양으로 존재하는, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 15

제13항에 있어서, 상기 미정질 셀룰로스는 약 8.5w/w(%) 또는 약 14w/w(%)의 양으로 존재하는, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 16

제8항에 있어서, 상기 희석제는 락토스 및 미정질 셀룰로스인, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 17

제16항에 있어서, 상기 락토스는 약 10w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양으로 존재하고, 미정질 셀룰로스는 약 1w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 양으로 존재하는, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 18

제16항에 있어서, 상기 락토스는 약 14w/w(%)의 양으로 존재하고, 미정질 셀룰로스는 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 양으로 존재하는, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 부형제는 봉해제인, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 20

제19항에 있어서, 상기 봉해제는 천연 전분, 전호화 전분, 나트륨 전분, 메틸결정질 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 크로스카르멜로스, 크로스카르멜로스 나트륨, 가교결합된 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 가교결합된 카복시메틸셀룰로스, 가교결합된 크로스카르멜로스, 가교결합된 전분, 예컨대 나트륨 전분 글라이콜레이트, 가교결합된 중합체, 예컨대 크로스포비돈, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 알긴산나트륨, 점토 및 검으로 이루어진 군으로부터 선택된, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 21

제19항에 있어서, 상기 봉해제는 크로스카르멜로스 나트륨이고; 크로스카르멜로스 나트륨은 약 0 내지 약 20w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 5w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 6w/w(%) 내지 약 8w/w(%), 약 4w/w(%) 내지 약 6w/w(%), 또는 약 2w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 양으로 존재하는, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 부형제는 결합제인, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 23

제22항에 있어서, 상기 결합제는 하이드록시프로필 셀룰로스이고; 하이드록시프로필 셀룰로스는 약 0 내지 약 10w/w(%), 약 0 내지 약 5w/w(%), 약 0 내지 약 2w/w(%), 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.1w/w(%), 또는 약 0.1w/w(%) 내지 약 1w/w(%)의 양으로 존재하는, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨 및 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함하는, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 25

제22항에 있어서, 상기 결합제는 폴리비닐피롤리돈인, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 26

제25항에 있어서, 상기 폴리비닐피롤리돈은 약 0 내지 약 10w/w(%), 약 1 내지 약 5w/w(%), 또는 약 2w/w(%)의 양으로 존재하는, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 부형제는 계면활성제인, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 28

제27항에 있어서, 상기 계면활성제는 황산 라우릴 나트륨인, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 29

제28항에 있어서, 상기 황산 라우릴 나트륨은 약 0 내지 약 10w/w(%), 약 0.5 내지 약 5w/w(%), 약 1 내지 약 4w/w(%), 약 4w/w(%) 내지 약 8w/w(%), 또는 약 5w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 양으로 존재하는, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 하나 이상의 유동화제를 추가로 포함하는, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 31

제30항에 있어서, 상기 유동화제는 실리카(콜로이드성 이산화규소)인, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 32

제31항에 있어서, 상기 실리카(콜로이드성 이산화규소)는 약 0 내지 약 5w/w(%), 0.1w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양으로 존재하는, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 부형제는 활택제인, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 34

제33항에 있어서, 상기 활택제는 스테아르산마그네슘인, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 35

제34항에 있어서, 상기 스테아르산마그네슘은 약 0.01w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 0.01w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 0.1w/w(%) 내지 약 0.7w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양으로 존재하는, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 36

제1항 내지 제22항 및 제25항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부형제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함하는, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 37

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 과립내 부형제 및 과립의 부형제를 포함하고; 상기 과립내 부형제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨 및 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함하고; 상기 과립의 부형제는 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함하는, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 38

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 과립내 부형제는

약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 14w/w(%)의 양의 락토스;

약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양의 미정질 셀룰로스;

약 0 내지 약 10w/w(%), 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 또는 약 2w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨; 및

약 0 내지 약 2w/w(%), 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.1w/w(%), 또는 약 0.1w/w(%) 내지 약 1w/w(%)의 양의 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함하고;

상기 과립의 부형제는

약 0 내지 약 5w/w(%), 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 또는 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨;

약 0 내지 약 10w/w(%), 약 4w/w(%) 내지 약 8w/w(%), 또는 약 5w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨;

약 0.1w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 콜로이드성 이산화규소; 및

약 0.1w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 스테아르산마그네슘을 포함하는, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 39

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 과립내 부형제 및 과립의 부형제를 포함하고; 상기 과립내 부형제는 락토스, 황산 라우릴 나트륨, 폴리비닐피롤리돈 및 크로스카르멜로스 나트륨을 포함하고; 상기 과립의 부형제는 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 미정질 셀룰로스, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함하는, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 40

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 과립내 부형제는

약 10w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 12w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양의 락토스;

약 0w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 3w/w(%)의 양의 폴리비닐피롤리돈;

약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 또는 약 3w/w(%) 내지 약 7w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨; 및

약 0 w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 약 0.5w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨을 포함하고;

상기 과립외 부형제는

약 0 w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 3w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨;

약 0 w/w(%) 내지 약 10w/w(%) 또는 약 0w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨;

약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 양의 미정질 셀룰로스;

약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 콜로이드성 이산화규소; 및

약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 스테아르산마그네슘을 포함하는, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 41

제1항에 있어서,

a) 약 69w/w(%) 내지 약 71w/w(%)의 이브루티닙,

b) 약 13w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 락토스 1수화물,

c) 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 미정질 셀룰로스,

d) 약 1w/w(%) 내지 약 3w/w(%)의 폴리비닐피롤리돈,

e) 약 6w/w(%) 내지 약 8w/w(%)의 크로스카르멜로스 나트륨,

f) 약 1w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 황산 라우릴 나트륨,

g) 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 콜로이드성 이산화규소, 및

h) 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 스테아르산마그네슘을 포함하는, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 42

제1항에 있어서,

a) 약 70w/w(%)의 이브루티닙,

b) 약 14w/w(%)의 락토스 1수화물,

c) 약 5w/w(%)의 미정질 셀룰로스,

d) 약 2w/w(%)의 폴리비닐피롤리돈,

e) 약 7w/w(%)의 크로스카르멜로스 나트륨,

f) 약 1w/w(%)의 황산 라우릴 나트륨,

g) 약 0.5w/w(%)의 콜로이드성 이산화규소, 및

h) 약 0.5w/w(%)의 스테아르산마그네슘을 포함하는, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 43

제1항에 있어서,

- a) 약 70w/w(%)의 이브루티닙,
- b) 약 14w/w(%)의 락토스 1수화물,
- c) 약 2w/w(%)의 미정질 셀룰로스,
- d) 약 2w/w(%)의 폴리비닐피롤리돈,
- e) 약 7w/w(%)의 크로스카르멜로스 나트륨,
- f) 약 4w/w(%)의 황산 라우릴 나트륨,
- g) 약 0.5w/w(%)의 콜로이드성 이산화규소, 및
- h) 약 0.5w/w(%)의 스테아르산마그네슘을 포함하는, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 44

제1항에 있어서,

- a) 약 65w/w(%) 내지 약 75w/w(%)의 이브루티닙,
- b) 약 14w/w(%) 내지 약 18w/w(%)의 락토스 1수화물,
- c) 약 1w/w(%) 내지 약 3w/w(%)의 폴리비닐피롤리돈,
- d) 약 0.5w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%)의 황산 라우릴 나트륨,
- e) 약 5w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 크로스포비돈,
- f) 약 0.3w/w(%) 내지 약 0.7w/w(%)의 콜로이드성 이산화규소, 및
- g) 약 0.3w/w(%) 내지 약 0.7w/w(%)의 스테아르산마그네슘을 포함하는, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 45

제1항에 있어서,

- a) 약 59w/w(%) 내지 약 61w/w(%)의 이브루티닙,
- b) 약 13w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 락토스,
- c) 약 13w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 미정질 셀룰로스,
- d) 약 4w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 크로스카르멜로스 나트륨,
- e) 약 5w/w(%) 내지 약 7w/w(%)의 황산 라우릴 나트륨,
- f) 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 콜로이드성 이산화규소, 및
- g) 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 스테아르산마그네슘을 포함하는, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 46

제1항에 있어서,

- a) 약 59w/w(%) 내지 약 61w/w(%)의 이브루티닙,
- b) 약 13w/w(%) 내지 약 14w/w(%)의 락토스,
- c) 약 13w/w(%) 내지 약 14w/w(%)의 미정질 셀룰로스,
- d) 약 2w/w(%) 내지 약 3w/w(%)의 크로스카르멜로스 나트륨(과립내),
- e) 약 0.8w/w(%) 내지 약 1.2w/w(%)의 하이드록시프로필 셀룰로스,
- f) 약 2w/w(%) 내지 약 3w/w(%)의 크로스카르멜로스 나트륨(과립외),



- g) 약 5.5w/w(%) 내지 약 6.5w/w(%)의 황산 라우릴 나트륨,
- h) 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 콜로이드성 이산화규소, 및
- i) 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 스테아르산마그네슘을 포함하는, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 47

제1항에 있어서,

- a) 약 69w/w(%) 내지 약 71w/w(%)의 이브루티닙,
- b) 약 8w/w(%) 내지 약 9w/w(%)의 락토스,
- c) 약 8w/w(%) 내지 약 9w/w(%)의 미정질 셀룰로스,
- d) 약 2.5w/w(%) 내지 약 3.5w/w(%)의 크로스카르멜로스 나트륨(과립내),
- e) 약 2.5w/w(%) 내지 약 3.5w/w(%)의 크로스카르멜로스 나트륨(과립외),
- g) 약 5.5w/w(%) 내지 약 6.5w/w(%)의 황산 라우릴 나트륨,
- h) 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 콜로이드성 이산화규소, 및
- i) 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 스테아르산마그네슘을 포함하는, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 이브루티닙은 약 420 또는 약 560mg의 양인, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고장입의 고체 정제 제제는 1일 1회 1개 정제 투약에 사용되는, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고장입의 고체 정제 제제는 습식 과립화 방법을 포함하는 공정에서 제조되는, 고장입의 고체 정제 제제.

#### 청구항 51

질환의 치료를 요하는 환자에서 질환을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 따른 치료학적 유효량의 고장입의 상기 고체 정제 제제를 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 52

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 따른 상기 고장입의 고체 정제 제제를 제조하는 방법으로서, 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함하는, 방법.

#### 청구항 53

제52항에 있어서, 상기 습식 과립화 방법은 과립화 액체에 의해 이브루티닙 및 상기 과립내 부형제의 혼합물을 과립화하여 과립을 형성하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 54

제52항 또는 제53항에 있어서, (1) 이브루티닙을 상기 과립내 부형제와 혼합하는 단계; (2) 정제수 또는 수성 결합제 용액에 의해 이브루티닙 및 상기 과립내 부형제의 혼합물을 과립화하여 과립을 형성하는 단계; (3) 상기 과립을 건조시켜 건조된 과립을 형성하는 단계; (4) 상기 건조된 과립을 분쇄하는 단계; (5) 상기 분쇄된 과립을 상기 과립의 부형제와 블렌딩하는 단계; 및 (6) 상기 분쇄된 과립 및 상기 과립의 부형제의 혼합물을 압축하여 상기 고장입의 고체 정제 제제의 정제를 형성하는 단계를 포함하는, 방법.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본원은 2015년 3월 3일에 출원된 미국 가출원 제62/127,717호, 및 2015년 7월 16일에 출원된 미국 가출원 제 62/193,518호(본 명세서에 그 전문이 참고문헌으로 포함됨)의 이익을 주장한다.

[0003] 기술분야

[0004] 브루톤 타이로신 키나제(Bruton's tyrosine kinase; Btk) 저해제 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온, 및 이의 약제학적 조성물, 용매화물 및 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 Btk 저해제를 포함하는 약제학적 제제 및 Btk 활성의 저해로부터 이익을 얻을 질환 또는 병태의 치료에서 Btk 저해제 조성물 또는 제제를 사용하는 방법이 본 명세서에 기재되어 있다.

### 배경 기술

[0005] 비수용체 타이로신 키나제의 Tec 패밀리의 구성원인 브루톤 타이로신 키나제(Btk)는, T 림프구 및 천연 살해 세포를 제외한, 모든 조혈 세포 유형에서 발현된 중요한 신호전달 효소이다. Btk는 세포 표면 B 세포 수용체(B-cell receptor; BCR) 자극을 하류 세포내 반응으로 연결하는 B 세포 신호전달 경로에서 필수적 역할을 한다.

[0006] Btk는 B 세포 발생, 활성화, 신호전달 및 생존의 중요한 조절인자이다. 또한, Btk는 다수의 다른 조혈 세포 신호전달 경로, 예를 들어 대식세포에서의 톨 유사 수용체(Toll like receptor; TLR) 및 사이토킨 수용체 매개 TNF- $\alpha$  생성, 비만 세포에서의 IgE 수용체(Fc  $\epsilon$  RI) 신호전달, B-계통 림프구성 세포에서의 Fas/APO-1 아포토시스 신호전달의 저해, 및 콜라겐 자극된 혈소판 응집에서 중요한 역할을 한다.

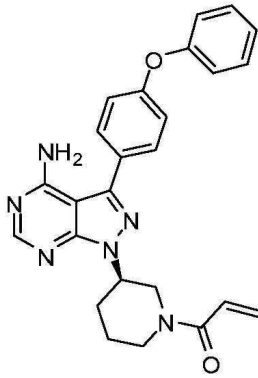
[0007] 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온은, 이의 IUPAC 명칭에 의해, 1-((3R)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 또는 2-프로펜-1-온, 1-[(3R)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-피페리딘-1-일]로 또한 공지되어 있고, 이브루티닙인 USAN 명칭이 주어진다. 이브루티닙에 주어진 다양한 명칭은 본 명세서에 상호교환되어 사용된다.

### 발명의 내용

[0008] Btk 저해제 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 조성물, 제제 및 사용 방법이 본 명세서에 기재되어 있다. Btk 활성과 연관된, 질환 또는 병태의 치료를 위해 약제의 제조에서 사용된, Btk 저해제, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 약제학적으로 허용 가능한 조성물 및 제제가 또한 기재되어 있다. 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온은 비가역적 Btk 저해제이다. Btk 저해제, 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 약제학적 조성물 및 제제, 및 질환 또는 병태(Btk의 비가역적 저해가 질환 또는 병태를 가지는 포유류에게 치료학적 이익을 제공하는 질환 또는 병태를 포함)의 치료에서 Btk 저해제를 사용하는 방법이 추가로 기재되어 있다.

[0009] 습식 과립화 방법에 의해 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 약제학적 조성물을 제조하는 방법이 본 명세서에 또한 기재되어 있다. 습식 과립화 방법에 의해 제조된 1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 약제학적 조성물을 포함하는 약제학적 제제가 추가로 기재되어 있다.

[0010] 일 양태에서, 이브루티닙을 포함하는 약제학적 조성물이 있고, 이브루티닙은 하기 화합물 1의 구조를 가지는 화합물이고,



화합물 1

[0011]

[0012]

[0013]

약제학적 조성물은 적어도 50w/w(%)의 이브루티닙을 포함한다.

또 다른 실시형태에서, 이브루티닙을 포함하는 약제학적 조성물이 있고, 약제학적 조성물은 약 50w/w(%) 내지 약 90w/w(%)의 이브루티닙을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 이브루티닙을 포함하는 약제학적 조성물이 있고, 약제학적 조성물은 약 50w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 이브루티닙을 포함하는 약제학적 조성물이 있고, 약제학적 조성물은 약 60w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 이브루티닙을 포함하는 약제학적 조성물이 있고, 약제학적 조성물은 약 60w/w(%) 내지 약 75w/w(%)의 이브루티닙을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 적어도 50w/w(%)의 이브루티닙을 포함하는 약제학적 조성물이 있고, 약제학적 조성물은 과립내 성분 및 과립외 성분을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 적어도 50w/w(%)의 이브루티닙을 포함하는 약제학적 조성물이 있고, 약제학적 조성물은 습식 과립화 방법을 이용하여 제조된다. 또 다른 실시형태에서, 적어도 50w/w(%)의 이브루티닙을 포함하고, 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함하는 약제학적 조성물이 있다.

[0014]

또 다른 실시형태에서, 적어도 50w/w(%)의 이브루티닙, 약 50w/w(%) 내지 약 90w/w(%)의 이브루티닙, 약 50w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙, 약 60w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙, 또는 약 60w/w(%) 내지 약 75w/w(%)의 이브루티닙, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있다. 또 다른 실시형태에서, 적어도 50w/w(%)의 이브루티닙, 약 50w/w(%) 내지 약 90w/w(%)의 이브루티닙, 약 50w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙, 약 60w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙, 또는 약 60w/w(%) 내지 약 75w/w(%)의 이브루티닙, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제(여기서, 하나 이상의 부형제는 약 10w/w(%) 내지 약 50w/w(%)의 양으로 존재함)를 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있다.

[0015]

또 다른 실시형태에서, 적어도 50w/w(%)의 이브루티닙, 약 50w/w(%) 내지 약 90w/w(%)의 이브루티닙, 약 50w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙, 약 60w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙, 또는 약 60w/w(%) 내지 약 75w/w(%)의 이브루티닙, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제(여기서, 하나 이상의 부형제는 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 유동화제 및 계면활성제로 이루어진 군으로부터 선택됨)를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 희석제이다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스, 수크로스, 텍스트로스, 텍스트레이트, 말토덱스트린, 만니톨, 자일리톨, 소르비톨, 사이클로덱스트린, 인산칼슘, 황산칼슘, 전분, 변형 전분, 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 마이크로셀룰로스 및 탈크로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 셀룰로스이다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스이고; 락토스는 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스이고; 락토스는 약 8.5w/w(%) 또는 약 14w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 미정질 셀룰로스이다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 미정질 셀룰로스이고, 미정질 셀룰로스는 약 1w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 1w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 미정질 셀룰로스이고, 미정질 셀룰로스는 약 1w/w(%) 내지 약 6w/w(%) 또는 약 8.5w/w(%) 또는 약 14w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스 및 미정질 셀룰로스를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 락토스는 약 10w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양으로 존재하고, 미정질 셀룰로스는 약 1w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 락토스는 약 14w/w(%)의 양으로 존재하고, 미정질 셀룰로스는 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 붕해제이다. 몇몇 실시형태에서, 붕해제는 천연 전분, 전

호화 전분, 나트륨 전분, 메틸결정질 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 크로스카르멜로스, 크로스카르멜로스 나트륨, 가교결합된 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 가교결합된 카복시메틸셀룰로스, 가교결합된 크로스카르멜로스, 가교결합된 전분, 예컨대 나트륨 전분 글라이콜레이트, 가교결합된 중합체, 예컨대 크로스포비돈, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 알긴산나트륨, 점토 및 검으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 봉해제는 크로스카르멜로스 나트륨이고; 크로스카르멜로스 나트륨은 약 0 내지 약 20w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 5w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 6w/w(%) 내지 약 8w/w(%), 약 4w/w(%) 내지 약 6w/w(%), 또는 약 2w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 결합제이다. 몇몇 실시형태에서, 결합제는 하이드록시프로필 셀룰로스이고; 하이드록시프로필 셀룰로스는 약 0 내지 약 10w/w(%), 약 0 내지 약 5w/w(%), 약 0 내지 약 2w/w(%), 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.1w/w(%), 또는 약 0.1w/w(%) 내지 약 1w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 결합제는 폴리비닐피롤리돈이다. 몇몇 실시형태에서, 폴리비닐피롤리돈은 약 0 내지 약 10w/w(%), 약 1 내지 약 5w/w(%), 또는 약 2w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 제제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨 및 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 계면활성제이다. 몇몇 실시형태에서, 계면활성제는 황산 라우릴 나트륨이다. 몇몇 실시형태에서, 계면활성제는 약 0 내지 약 10w/w(%), 약 0.5 내지 약 5w/w(%), 약 1 내지 약 4w/w(%), 약 4w/w(%) 내지 약 8w/w(%), 또는 약 5w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨이다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 유동화제이다. 몇몇 실시형태에서, 유동화제는 실리카(콜로이드성 이산화규소)이다. 몇몇 실시형태에서, 유동화제는 실리카(콜로이드성 이산화규소)이고, 실리카(콜로이드성 이산화규소)는 약 0 내지 약 5w/w(%), 0.1w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 활택제이다. 몇몇 실시형태에서, 활택제는 스테아르산마그네슘이다. 몇몇 실시형태에서, 활택제는 스테아르산마그네슘이고, 스테아르산마그네슘은 약 0.01w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 0.01w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 0.1w/w(%) 내지 약 0.7w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 부형제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나, 이들로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, 부형제는 락토스, 폴리비닐피롤리돈, 황산 라우릴 나트륨, 크로스포비돈, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나, 이들로 이루어진다.

[0016] 또 다른 실시형태에서, 적어도 50w/w(%)의 이브루티닙, 약 50w/w(%) 내지 약 90w/w(%)의 이브루티닙, 약 50w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙, 약 60w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙, 또는 약 60w/w(%) 내지 약 75w/w(%)의 이브루티닙, 및 과립내 부형제 및 과립외 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있고; 과립내 부형제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨 및 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함하거나, 이들로 본질적으로 이루어지거나, 이들로 이루어지고; 과립외 부형제는 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 적어도 50w/w(%)의 이브루티닙, 약 50w/w(%) 내지 약 90w/w(%)의 이브루티닙, 약 50w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙, 약 60w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙, 또는 약 60w/w(%) 내지 약 75w/w(%)의 이브루티닙을 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있고, 과립내 부형제는

[0017] 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 14w/w(%)의 양의 락토스;

[0018] 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양의 미정질 셀룰로스;

[0019] 약 0 내지 약 10w/w(%), 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 또는 약 2w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨; 및

[0020] 약 0w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.1w/w(%), 또는 약 0.1w/w(%) 내지 약 1w/w(%)의 양의 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함하고;

[0021] 과립외 부형제는

[0022] 약 0w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 또는 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨;

[0023] 약 0w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 4w/w(%) 내지 약 8w/w(%), 또는 약 5w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 양의 황산 라

우릴 나트륨;

- [0024] 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 콜로이드성 이산화규소; 및
- [0025] 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0026] 또 다른 실시형태에서, 적어도 50w/w(%)의 이브루티닙, 약 50w/w(%) 내지 약 90w/w(%)의 이브루티닙, 약 50w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙, 약 60w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙, 또는 약 60w/w(%) 내지 약 75w/w(%)의 이브루티닙, 및 과립내 부형제 및 과립외 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있고; 과립내 부형제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 황산 라우릴 나트륨, 폴리비닐피롤리돈 및 크로스카르멜로스 나트륨을 포함하고; 과립외 부형제는 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 적어도 50w/w(%)의 이브루티닙, 약 50w/w(%) 내지 약 90w/w(%)의 이브루티닙, 약 50w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙, 약 60w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙, 또는 약 60w/w(%) 내지 약 75w/w(%)의 이브루티닙을 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있고, 과립내 부형제는
- [0027] 약 10w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 12w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양의 락토스;
- [0028] 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 양의 미정질 셀룰로스;
- [0029] 약 0w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 3w/w(%)의 양의 폴리비닐피롤리돈;
- [0030] 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 또는 약 3w/w(%) 내지 약 7w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨; 및
- [0031] 약 0 내지 약 2w/w(%), 약 0.5w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨을 포함하고;
- [0032] 과립외 부형제는
- [0033] 약 0 내지 약 5w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 3w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨;
- [0034] 약 0 내지 약 10w/w(%) 또는 약 0w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨;
- [0035] 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 콜로이드성 이산화규소; 및
- [0036] 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0037] 또 다른 실시형태에서,
- [0038] a) 약 69w/w(%) 내지 약 71w/w(%)의 이브루티닙,
- [0039] b) 약 13w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 락토스,
- [0040] c) 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 미정질 셀룰로스,
- [0041] d) 약 1w/w(%) 내지 약 3w/w(%)의 폴리비닐피롤리돈,
- [0042] e) 약 6w/w(%) 내지 약 8w/w(%)의 크로스카르멜로스 나트륨,
- [0043] f) 약 1w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 황산 라우릴 나트륨,
- [0044] g) 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 콜로이드성 이산화규소, 및
- [0045] h) 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 스테아르산마그네슘을 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있다.
- [0046] 또 다른 실시형태에서,
- [0047] a) 약 70w/w(%)의 이브루티닙,
- [0048] b) 약 14w/w(%)의 락토스 1수화물,
- [0049] c) 약 5w/w(%)의 미정질 셀룰로스,
- [0050] d) 약 2w/w(%)의 폴리비닐피롤리돈,

- [0051] e) 약 7w/w(%)의 크로스카르멜로스 나트륨,
- [0052] f) 약 1w/w(%)의 황산 라우릴 나트륨,
- [0053] g) 약 0.5w/w(%)의 콜로이드성 이산화규소, 및
- [0054] h) 약 0.5w/w(%)의 스테아르산마그네슘을 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있다.
- [0055] 또 다른 실시형태에서,
- [0056] a) 약 70w/w(%)의 이브루티닙,
- [0057] b) 약 14w/w(%)의 락토스 1수화물,
- [0058] c) 약 2w/w(%)의 미정질 셀룰로스,
- [0059] d) 약 2w/w(%)의 폴리비닐피롤리돈,
- [0060] e) 약 7w/w(%)의 크로스카르멜로스 나트륨,
- [0061] f) 약 4w/w(%)의 황산 라우릴 나트륨,
- [0062] g) 약 0.5w/w(%)의 콜로이드성 이산화규소, 및
- [0063] h) 약 0.5w/w(%)의 스테아르산마그네슘을 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있다.
- [0064] 또 다른 실시형태에서,
- [0065] a) 약 70w/w(%)의 이브루티닙,
- [0066] b) 약 16w/w(%)의 락토스,
- [0067] c) 약 2w/w(%)의 폴리비닐피롤리돈,
- [0068] d) 약 1w/w(%)의 황산 라우릴 나트륨,
- [0069] e) 약 10w/w(%)의 크로스포비돈,
- [0070] f) 약 0.5w/w(%)의 콜로이드성 이산화규소, 및
- [0071] g) 약 0.5w/w(%)의 스테아르산마그네슘을 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있다.
- [0072] 또 다른 실시형태에서,
- [0073] a) 약 59w/w(%) 내지 약 61w/w(%)의 이브루티닙,
- [0074] b) 약 13w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 락토스,
- [0075] c) 약 13w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 미정질 셀룰로스,
- [0076] d) 약 4w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 크로스카르멜로스 나트륨,
- [0077] e) 약 5w/w(%) 내지 약 7w/w(%)의 황산 라우릴 나트륨,
- [0078] f) 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 콜로이드성 이산화규소, 및
- [0079] g) 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 스테아르산마그네슘을 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있다.
- [0080] 몇몇 실시형태에서, 정제의 전체 중량은 약 934mg이다.
- [0081] 또 다른 실시형태에서,
- [0082] a) 약 59w/w(%) 내지 약 61w/w(%)의 이브루티닙,
- [0083] b) 약 13w/w(%) 내지 약 14w/w(%)의 락토스,
- [0084] c) 약 13w/w(%) 내지 약 14w/w(%)의 미정질 셀룰로스,
- [0085] d) 약 2w/w(%) 내지 약 3w/w(%)의 크로스카르멜로스 나트륨(과립내),
- [0086] e) 약 0.8w/w(%) 내지 약 1.2w/w(%)의 하이드록시프로필 셀룰로스,



- [0087] f) 약 2w/w(%) 내지 약 3w/w(%)의 크로스카르멜로스 나트륨(과립외),
- [0088] g) 약 5.5w/w(%) 내지 약 6.5w/w(%)의 황산 라우릴 나트륨,
- [0089] h) 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 콜로이드성 이산화규소, 및
- [0090] i) 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 스테아르산마그네슘을 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있다.
- [0091] 몇몇 실시형태에서, 정제의 전체 중량은 약 934mg이다.
- [0092] 또 다른 실시형태에서,
- [0093] a) 약 69w/w(%) 내지 약 71w/w(%)의 이브루티닙,
- [0094] b) 약 8w/w(%) 내지 약 9w/w(%)의 락토스,
- [0095] c) 약 8w/w(%) 내지 약 9w/w(%)의 미정질 셀룰로스,
- [0096] d) 약 2.5w/w(%) 내지 약 3.5w/w(%)의 크로스카르멜로스 나트륨(과립내),
- [0097] e) 약 2.5w/w(%) 내지 약 3.5w/w(%)의 크로스카르멜로스 나트륨(과립외),
- [0098] g) 약 5.5w/w(%) 내지 약 6.5w/w(%)의 황산 라우릴 나트륨,
- [0099] h) 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 콜로이드성 이산화규소, 및
- [0100] i) 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 스테아르산마그네슘을 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있다.
- [0101] 본 명세서에 사용된 락토스는 무수 락토스 및/또는 수화 락토스, 예컨대 락토스 1수화물일 수 있다. 몇몇 실시 형태에서, 락토스는 무수 락토스이다. 몇몇 특정한 실시형태에서, 락토스는 수화 락토스이다. 더 특정한 실시 형태에서, 락토스는 락토스 1수화물이다.
- [0102] 몇몇 실시형태에서, 정제의 전체 중량은 약 800mg이다.
- [0103] 본 명세서에 기재된 고장입의 고체 정제 제제의 몇몇 실시형태에서, 이브루티닙은 정제마다 약 35mg 내지 약 840mg의 양이다. 본 명세서에 기재된 고장입의 고체 정제 제제의 몇몇 실시형태에서, 이브루티닙은 정제마다 약 140mg 내지 약 840mg의 양이다. 본 명세서에 기재된 고장입의 고체 정제 제제의 몇몇 실시형태에서, 이브루티닙은 정제마다 약 140mg, 약 280mg, 약 420mg, 약 560mg, 또는 약 840mg, 또는 값 중 임의의 2개 사이의 임의의 범위(종점 포함)의 양이다. 본 명세서에 기재된 고장입의 고체 정제 제제의 몇몇 실시형태에서, 이브루티닙은 약 560mg의 양이다. 본 명세서에 기재된 고장입의 고체 정제 제제의 몇몇 실시형태에서, 이브루티닙은 미분화 형태(micronized form)이다. 본 명세서에 기재된 고장입의 고체 정제 제제의 몇몇 실시형태에서, 제제는 1일 1회 투약에 사용된다. 본 명세서에 기재된 고장입의 고체 정제 제제의 몇몇 실시형태에서, 제제는 치료학적 유효량의 이브루티닙을 함유하는 경구 제형으로 있다.
- [0104] 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 질환을 치료하는 방법이 있다.
- [0105] 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 자가면역 질환을 치료하는 방법이 있다. 몇몇 실시형태에서, 자가면역 질환은 류마티스성 관절염 또는 루푸스이다.
- [0106] 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 이종면역 질환을 치료하는 방법이 있다.
- [0107] 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 있다. 몇몇 실시형태에서, 암은 B 세포 증식성 장애이다. 몇몇 실시형태에서, 암은 B 세포 증식성 장애이고, B 세포 증식성 장애는 미만성 거대 B 세포 림프종, 소포성 림프종 또는 만성 림프구성 백혈병이다. 몇몇 실시형태에서, 암은 B 세포 악성종양이다. 몇몇 실시형태에서, 암은 B 세포 악성종양 및 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia; CLL)/소형 림프구성 림프종(small lymphocytic lymphoma; SLL), 외투 세포 림프종(mantle cell lymphoma; MCL), 미만성 거대 B 세포 림프종(diffuse large B Cell lymphoma; DLBCL) 및 다발성 골수종으로부터 선택된 B 세포 악성종양이다. 몇몇 실시형태에서, 암은 림프종, 백혈병 또는 고형 종양이다. 몇몇 실시형태에서, 암은 미만성

거대 B 세포 림프종, 소포성 림프종, 만성 림프구성 림프종, 만성 림프구성 백혈병, B 세포 전림프구성 백혈병, 림프형질세포성 림프종/발덴스트롬 거대글로불린혈증, 비장 변연부 림프종, 혈장 세포 골수종, 형질세포종, 결절외성 변연부 B 세포 림프종, 결절성 변연부 B 세포 림프종, 외투 세포 림프종, 종격(흉선) 대형 B 세포 림프종, 혈관내 대형 B 세포 림프종, 원발성 삼출 림프종, 버킷 림프종/백혈병 또는 림프종양 육아종증이다.

[0108] 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 비만세포증을 치료하는 방법이 있다.

[0109] 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 골다공증 또는 골 재흡수 장애를 치료하는 방법이 있다.

[0110] 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 염증성 질환 또는 병태를 치료하는 방법이 있다.

[0111] 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 루푸스를 치료하는 방법이 있다.

[0112] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 제제 및 방법은 뇌, 신장, 간, 부신, 방광, 유방, 위, 위 종양, 난소, 결장, 지장, 전립선, 췌장, 폐, 질, 자궁경부, 고환, 비뇨생식관, 식도, 후두, 피부, 골 또는 갑상선의 암종, 육종, 교모세포종, 신경아세포종, 다발성 골수종, 위장암, 특히 결장 암종 또는 결장직장 선종, 두경부의 종양, 표피 과증식, 건선, 전립선 비대증, 종양형성, 상피조직 특성의 종양형성, 선종, 선암, 각질극세포종, 포피모양 암종, 대세포 암종, 비소세포 폐암종, 림프종, 호지킨 및 비호지킨, 유선 암종, 소포성 암종, 미분화 암종, 유두성 암종, 정상피종, 흑색종, 또는 저등급 다발성 골수종의 무증상을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0113] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 제제 및 방법은 중추 신경계(central nervous system; CNS) 악성종양을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, CNS 악성종양은 원발성 CNS 림프종이다. 몇몇 실시형태에서 원발성 CNS 림프종은 신경교종이다. 몇몇 실시형태에서, 신경교종은 성상세포종, 상의세포종, 핍지교종이다. 몇몇 실시형태에서, CNS 악성종양은 성상세포 종양, 예컨대 연소성 털모양, 뇌실막질, 고분화된 또는 중등도 분화된 역성형 성상세포종; 역성형 성상세포종; 다형성 교모세포종; 뇌실막 종양, 예컨대 점액유두성 및 고분화된 상의세포종, 역성형 상의세포종, 상의모세포종; 핍지교종 종양, 예컨대 고분화된 핍지교종 및 역성형 핍지교종; 혼합 종양, 예컨대 혼합 성상세포종-상의세포종, 혼합 성상세포종-핑지교종, 혼합 성상세포종-상의세포종-핑지교종; 또는 수모세포종이다.

[0114] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 제제 및 방법은 혈액학적 악성종양, 예컨대 백혈병, 림프종, 골수종, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, T 세포 악성종양, 또는 B 세포 악성종양(이들로 제한되지는 않음)을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 혈액학적 악성종양은 치료 미경험 혈액학적 악성종양이다. 몇몇 실시형태에서, 혈액학적 악성종양은 재발성 또는 불응성 혈액학적 악성종양이다.

[0115] 몇몇 실시형태에서, 혈액학적 악성종양은 T 세포 악성종양이다. 몇몇 실시형태에서, T 세포 악성종양은 달리 규명되지 않은 말초 T 세포 림프종(peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified; PTCL-NOS), 역성형 대세포 림프종, 혈관면역아구성 림프종, 피부 T 세포 림프종, 성인 T 세포 백혈병/림프종(adult T-cell leukemia/lymphoma; ATLL), 아구성 NK-세포 림프종, 장병증 유형 T 세포 림프종, 혈액비장 감마-델타 T 세포 림프종, 림프아구성 림프종, 비장 NK/T 세포 림프종 또는 치료 관련 T 세포 림프종이다. 몇몇 실시형태에서, T 세포 악성종양은 재발성 또는 불응성 T 세포 악성종양이다. 몇몇 실시형태에서, T 세포 악성종양은 치료 미경험 T 세포 악성종양이다.

[0116] 몇몇 실시형태에서, 혈액학적 악성종양은 B 세포 증식성 장애이다. 몇몇 실시형태에서, 암은 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소형 림프구성 림프종(SLL), 고위험 CLL, 비-CLL/SLL 림프종 또는 전림프구성 백혈병(prolymphocytic leukemia; PLL)이다. 몇몇 실시형태에서, 암은 소포성 림프종(follicular lymphoma; FL), 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 외투 세포 림프종(MCL), 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 다발성 골수종, 결절외성 변연부 B 세포 림프종, 결절성 변연부 B 세포 림프종, 버킷 림프종, 비버킷 고등급 B 세포 림프종, 원발성 종격동 B 세포 림프종(primary mediastinal B-cell lymphoma; PMBL), 면역아구성 대세포 림프종, 전구체 B 림프아구성 림프종, B 세포 전림프구성 백혈병, 림프형질세포성 림프종, 비장 변연부 림프종, 혈장 세포 골수종, 형질세포종, 종격(흉선) 대형 B 세포 림프종, 혈관내 대형 B 세포 림프종, 원발성 삼출 림프종 또는 림프종양 육아종증이다. 몇몇 실시형태에서, DLBCL은 활성화 B 세포 미만성 거대 B 세포 림프종(ABC-DLBCL), 배 중심 미만성 거대 B 세포 림프종(GCB DLBCL) 및 더블-히트(Double-Hit; DH) DLBCL의 하위종류로 추가로 분할된다. 몇

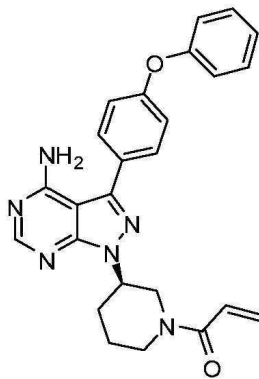


몇 실시형태에서, ABC-DLBCL은 CD79B 돌연변이를 특징으로 한다. 몇몇 실시형태에서, ABC-DLBCL은 CD79A 돌연변이를 특징으로 한다. 몇몇 실시형태에서, ABC-DLBCL은 MyD88, A20, 또는 이들의 조합에서의 돌연변이를 특징으로 한다. 몇몇 실시형태에서, 암은 급성 또는 만성 골수기원(또는 골수성) 백혈병, 골수이형성 증후군, 또는 급성 림프아구성 백혈병이다. 몇몇 실시형태에서, B 세포 증식성 장애는 재발성 및 불응성 B 세포 증식성 장애이다. 몇몇 실시형태에서, B 세포 증식성 장애는 치료 미경험 B 세포 증식성 장애이다.

[0117] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 제제 및 방법은 섬유증을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 섬유증은 이식편 대 숙주 질환(graft versus host disease; GVHD)과 연관되지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 섬유증은 경피증성 GVHD, 폐 만성 GVHD 또는 간 만성 GVHD와 연관되지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 섬유증은 간, 폐, 췌장, 신장, 골수, 심장, 피부, 장 또는 관절에서다. 몇몇 실시형태에서, 섬유증은 간에서다. 몇몇 실시형태에서, 섬유증은 폐에서다. 몇몇 실시형태에서, 섬유증은 췌장에서다. 몇몇 실시형태에서, 환자는 간경변증, 만성 췌장염 또는 만성 섬유증을 가진다.

[0118] 또 다른 양태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 이브루티닙을 포함하는 약제학적 조성물 또는 정제 제제를 제조하는 공정이 있고, 상기 공정은 습식 과립화 방법을 포함한다.

[0119] 또 다른 양태에서, 고장입의 이브루티닙을 포함하는 고체 정제 제제가 있고, 이브루티닙은 하기 화합물 1의 구조를 가지는 화합물이고,



화합물 1

[0120]

[0121] 정제는 약 560mg의 이브루티닙을 포함한다.

[0122] 또 다른 실시형태에서, 이브루티닙이 미분화 형태인 고장입의 고체 정제 제제가 있다. 또 다른 실시형태에서, 이브루티닙은 건조 분무 형태이다. 또 다른 실시형태에서, 이브루티닙은 건조 분무 형태가 아니다. 또 다른 실시형태에서, 입자 크기는 약 30마이크론 또는 이것 이하이다. 일 실시형태에서, 이브루티닙은 미분화 형태이고, 입자 크기는 약 1 내지 30마이크론이다. 또 다른 실시형태에서, 입자 크기는 약 10마이크론 또는 이것 이하이다. 또 다른 실시형태에서, 입자 크기는 1마이크론 미만이다. 또 다른 실시형태에서, 정제가 1일 1회 경구 투약을 위해 사용되는 고장입의 고체 정제 제제가 있다.

[0123] 또 다른 양태에서, 화합물 1을 투여함으로써 환자를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 몇몇 실시형태에서, 치료학적 유효량의 화합물 1, 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적으로 활성 대사물질, 약제학적으로 허용 가능한 프로드럭, 또는 약제학적으로 허용 가능한 용매화물을 포유류에게 투여하는 것을 포함하는, 포유류에서, 타이로신 키나제(들), 예컨대 Btk의 활성의 저해, 또는 타이로신 키나제(들), 예컨대 Btk의 저해로부터 이익을 얻을, 질환, 장애 또는 병태의 치료의 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0124] 또 다른 양태에서, 브루톤 타이로신 키나제(Btk) 활성의 저해 또는 브루톤 타이로신 키나제(Btk) 활성의 저해로부터 이익을 얻을, 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위한 화합물 1의 용도가 본 명세서에 제공된다.

[0125] 몇몇 실시형태에서, 결정질 화합물 1을 포함하는 약제학적 조성물은 인간에게 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 비결정질 화합물 1을 포함하는 약제학적 조성물은 인간에게 투여된다.

[0126] 몇몇 실시형태에서, 결정질 화합물 1을 포함하는 약제학적 조성물은 경구로 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 비결정질 화합물 1을 포함하는 약제학적 조성물은 경구로 투여된다.

[0127] 몇몇 실시형태에서, 결정질 화합물 1을 포함하는 약제학적 조성물은 타이로신 키나제 활성의 저해를 위한 약제의 제조를 위해 사용된다. 몇몇 다른 실시형태에서, 결정질 화합물 1을 포함하는 약제학적 조성물은 브루톤 타

이로신 키나제(Btk) 활성의 저해를 위한 약제의 제조를 위해 사용된다. 몇몇 실시형태에서, 비결정질 화합물 1을 포함하는 약제학적 조성물은 타이로신 키나제 활성의 저해를 위한 약제의 제조를 위해 사용된다. 몇몇 다른 실시형태에서, 비결정질 화합물 1을 포함하는 약제학적 조성물은 브루톤 타이로신 키나제(Btk) 활성의 저해를 위한 약제의 제조를 위해 사용된다.

[0128] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 (조성물, 방법, 용도, 제제, 병용 치료 등을 포함하는) 임의의 실시형태에서, 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 광학적으로 순수하다(즉, HPLC에 의해 99% 초과인 키랄 순도). 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 (조성물, 방법, 용도, 제제, 병용 치료 등을 포함하는) 임의의 실시형태에서, 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 a) 더 낮은 키랄 순도의, 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물; b) 임의의 광학 순도의, 1-((S)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물; 또는 c) 라세미 1-(3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 의해 대체된다.

[0129] 본 명세서에 개시된 (조성물, 방법, 용도, 제제, 병용 치료 등을 포함하는) 임의의 실시형태에서, 비결정질 화합물 1을 사용한다. 본 명세서에 개시된 (조성물, 방법, 용도, 제제, 병용 치료 등을 포함하는) 임의의 실시형태에서, 결정질 화합물 1을 사용한다.

[0130] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 (조성물, 방법, 용도, 제제, 병용 치료 등을 포함하는) 임의의 실시형태에서, 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 화합물 1의 활성 대사물질에 의해 대체된다. 몇몇 실시형태에서, 활성 대사물질은 결정질 형태이다. 몇몇 실시형태에서, 활성 대사물질은 비결정질 상이다. 추가의 실시형태에서, 대사물질은 단리된다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 (조성물, 방법, 용도, 제제, 병용 치료 등을 포함하는) 임의의 실시형태에서, 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 화합물 1의 프로드럭, 또는 화합물 1의 중수소화 유사체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 의해 대체된다.

[0131] 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물의 다른 목적, 특징 및 이점은 하기 상세한 설명으로부터 명확해질 것이다. 그러나, 본 상세한 설명으로부터 당해 분야의 당업자에게 본 개시내용의 정신 및 범위 내의 다양한 변경 및 변형이 명확해질 것이므로, 상세한 설명 및 구체적인 예는, 구체적인 실시형태를 나타내면서, 오직 예시로서 제공된다는 것을 이해해야 한다. 본 명세서에 사용된 도입 부분은 오직 체계적 목적을 위한 것이고, 기재된 대상을 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 특히, 특허 출원, 기사, 책, 매뉴얼 및 논문(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는, 본원에 인용된 모든 문헌, 또는 문헌의 일부는 임의의 목적을 위해 그 전문이 참고문헌으로 본 명세서에 명확히 포함된다.

[0132] **참고문헌에 의한 포함**

[0133] 본 명세서에 언급된 모든 공보 및 특허 출원은 광범위하게 적용가능하고 관련되도록 본 명세서에 참고문헌으로 포함된다.

## 도면의 간단한 설명

[0134] 도 1은 공복 비글 개에 대한 캡슐 제제 대 3개의 상이한 습식 정제 제제의 단일 경구 용량 투여(용량 = 140mg) 후 이브루티닙의 평균 혈장 농도-시간 프로필을 보여준다.

도 2는 공복 비글 개에 대한 캡슐 제제 대 2개의 상이한 건식 정제 제제의 단일 경구 용량 투여(용량 = 140mg) 후 이브루티닙의 평균 혈장 농도-시간 프로필을 보여준다.

도 3은 예의 사진이다: (A) 140mg의 이브루티닙을 포함하는 캡슐(제제 A), 및 각각 560mg, 420mg, 280mg 및 140mg의 이브루티닙을 포함하는 본 발명의 정제(B-E).

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0135] 다양한 조혈 세포 기능, 예를 들어 B 세포 수용체 활성화에서 Btk 신호전달이 하는 다양한 역할은 소분자 Btk 저해제, 예컨대 화합물 1이, 예를 들어 자가면역 질환, 이종면역 병태 또는 질환, 염증성 질환, 암(예를 들어, B 세포 증식성 장애), 및 혈전색전증 장애를 포함하는 조혈 계통의 많은 세포 유형에 의해 영향을 받고 이에 영향을 미치는, 다양한 질환을 치료하거나 이의 위험을 감소시키기에 유용하다는 것을 제안한다. 추가로, 비가역적 Btk 저해제 화합물, 예컨대 화합물 1은 비가역적 저해제와 공유 결합을 형성할 수 있는 시스테인 잔기(Cys

481 잔기 포함)를 가짐으로써 Btk와 동종성을 공유하는 다른 타이로신 키나제의 작은 하위세트를 저해하도록 사용될 수 있다.

[0136] 몇몇 실시형태에서, 화합물 1을 포함하는 조성물 또는 정제 제제는, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 골관절염, 스틸병, 연소성 관절염, 루푸스, 당뇨병, 중증 근무력증, 하시모토 갑상선염, 오드 갑상선염(Ord's thyroiditis), 그레이브병 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 갈랑 바레 증후군, 급성 파종 뇌척수염, 애디슨병, 안간대 간대성 근경련증 증후군, 강직성 척추염, 항인지질 항체 증후군, 재생불량성 빈혈, 자가면역 간염, 쉘리악병, 굿패스처 증후군, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 시신경염, 피부경화증, 원발성 담즙성 간경변증, 레이터 증후군, 타카야수 동맥염, 측두 동맥염, 온난 자가면역 용혈성 빈혈, 베게너 육아종증, 건선, 범발성 탈모, 베체트 질환, 만성 피로, 자율신경기능이상, 자궁내막증, 간질성 방광염, 신경근긴장증, 피부경화증 및 외음부통(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는, 포유류에서의 자가면역 질환의 치료에 사용될 수 있다.

[0137] 몇몇 실시형태에서, 화합물 1을 포함하는 조성물 또는 정제 제제는, 이식편 대 숙주 질환, 이식, 수혈, 아나필락시스, 알레르기(예를 들어, 식물 꽃가루, 라텍스, 약물, 식품, 곤충 독, 동물 털, 동물 비듬, 먼지 벌레 또는 바퀴벌레 약부에 대한 알레르기), I형 과민성, 알레르기성 결막염, 알레르기성 비염 및 아토피성 피부염(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는, 포유류에서의 이종면역 질환 또는 병태의 치료에 사용될 수 있다.

[0138] 몇몇 실시형태에서, 화합물 1을 포함하는 조성물 또는 정제 제제는, 천식, 염증성 장 질환, 충수염, 안검염, 세기관지염, 기관지염, 윤향낭염, 자궁경부염, 담관염, 담낭염, 결장염, 결막염, 방광염, 누선염, 피부염, 피부근육염, 뇌염, 심내막염, 자궁내막염, 장염, 전장염, 상과염, 부고환염, 근막염, 결합조직염, 위염, 위장염, 간염, 화농성 한선염, 후두염, 유방염, 뇌수막염, 척수염, 심근염, 근염, 신염, 난소염, 고환염, 골염, 이염, 췌장염, 이하선염, 심낭염, 복막염, 인후염, 늑막염, 정맥염, 간질폐렴, 폐렴, 직장염, 전립선염, 신우신염, 비염, 난관염, 부비동염, 구내염, 건막염, 건염, 편도선염, 포도막염, 질염, 혈관염 및 외음염(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는, 포유류에서의 염증성 질환의 치료에 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 염증성 질환은 천식, 충수염, 안검염, 세기관지염, 기관지염, 윤향낭염, 자궁경부염, 담관염, 담낭염, 결장염, 결막염, 방광염, 누선염, 피부염, 피부근육염, 뇌염, 심내막염, 자궁내막염, 장염, 전장염, 상과염, 부고환염, 근막염, 결합조직염, 위염, 위장염, 간염, 화농성 한선염, 후두염, 유방염, 뇌수막염, 척수염, 심근염, 근염, 신염, 난소염, 고환염, 골염, 이염, 췌장염, 이하선염, 심낭염, 복막염, 인후염, 늑막염, 정맥염, 간질폐렴, 폐렴, 직장염, 전립선염, 신우신염, 비염, 난관염, 부비동염, 구내염, 건막염, 건염, 편도선염, 포도막염, 질염, 혈관염 또는 외음염이다. 몇몇 실시형태에서, 자가면역 질환은 염증성 장 질환, 관절염, 루푸스, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 골관절염, 스틸병, 연소성 관절염, 당뇨병, 중증 근무력증, 하시모토 갑상선염, 오드 갑상선염, 그레이브병, 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 갈랑 바레 증후군, 급성 파종 뇌척수염, 애디슨병, 안간대 간대성 근경련증 증후군, 강직성 척추염, 항인지질 항체 증후군, 재생불량성 빈혈, 자가면역 간염, 쉘리악병, 굿패스처 증후군, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 시신경염, 피부경화증, 원발성 담즙성 간경변증, 레이터 증후군, 타카야수 동맥염, 측두 동맥염, 온난 자가면역 용혈성 빈혈, 베게너 육아종증, 건선, 범발성 탈모, 베체트 질환, 만성 피로, 자율신경기능이상, 자궁내막증, 간질성 방광염, 신경근긴장증, 피부경화증 또는 외음부통이다.

[0139] 훨씬 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은, 미만성 거대 B 세포 림프종, 소포성 림프종, 만성 림프구성 림프종, 만성 림프구성 백혈병, B 세포 전림프구성 백혈병, 림프형질세포성 림프종/발덴스트롬 거대글로불린 혈증, 비장 변연부 림프종, 혈장 세포 골수종, 형질세포종, 결절외성 변연부 B 세포 림프종, 결절성 변연부 B 세포 림프종, 외투 세포 림프종, 종격(흉선) 대형 B 세포 림프종, 혈관내 대형 B 세포 림프종, 원발성 삼출 림프종, 버킷 림프종/백혈병, 및 림프종양 육아종증(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는, 암, 예를 들어 B 세포 증식성 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0140] 추가의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은, 심근경색, 협심증(불안정 협심증 포함), 혈관성형술 또는 관상동맥 우회술 후 재폐색 또는 재협착, 뇌졸중, 일시적 허혈, 말초 동맥 폐색 장애, 폐 색전증 및 심부정맥 혈전증(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는, 혈전색전증 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0141] 혈액학적 악성종양

[0142] 소정의 실시형태에서, 화합물 1의 양을 포함하는 본 명세서에 기재된 조성물 또는 정제 제제를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 혈액학적 악성종양을 치료하는 방법이 본 명세서에 개시되어 있다.

[0143] 몇몇 실시형태에서, 혈액학적 악성종양은 비호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma; NHL)이다. 몇몇 실시형태에

서, 혈액학적 악성종양은 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소형 림프구성 림프종(SLL), 고위험 CLL 또는 비-CLL/SLL 림프종이다. 몇몇 실시형태에서, 혈액학적 악성종양은 소포성 림프종(FL), 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 외투 세포 림프종(MCL), 발텐스트롬 거대글로불린혈증, 다발성 골수종(multiple myeloma; MM), 변연부 림프종, 버킷 림프종, 비버킷 고등급 B 세포 림프종 또는 결절외성 변연부 B 세포 림프종이다. 몇몇 실시형태에서, 혈액학적 악성종양은 급성 또는 만성 골수기원(또는 골수성) 백혈병, 골수이형성 증후군, 급성 림프아구성 백혈병 또는 전구체 B 세포 급성 림프아구성 백혈병이다. 몇몇 실시형태에서, 혈액학적 악성종양은 만성 림프구성 백혈병(CLL)이다. 몇몇 실시형태에서, 혈액학적 악성종양은 외투 세포 림프종(MCL)이다. 몇몇 실시형태에서, 혈액학적 악성종양은 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)이다. 몇몇 실시형태에서, 혈액학적 악성종양은 ABC 하위종류인 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)이다. 몇몇 실시형태에서, 혈액학적 악성종양은 GCB 하위종류인 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)이다. 몇몇 실시형태에서, 혈액학적 악성종양은 발텐스트롬 거대글로불린혈증(Waldenstrom's macroglobulinemia; WM)이다. 몇몇 실시형태에서, 혈액학적 악성종양은 다발성 골수종(MM)이다. 몇몇 실시형태에서, 혈액학적 악성종양은 버킷 림프종이다. 몇몇 실시형태에서, 혈액학적 악성종양은 소포성 림프종(FL)이다. 몇몇 실시형태에서, 혈액학적 악성종양은 변환된 소포성 림프종이다. 몇몇 실시형태에서, 혈액학적 악성종양은 변연부 림프종이다.

[0144] 몇몇 실시형태에서, 혈액학적 악성종양은 재발성 또는 불응성 비호지킨 림프종(NHL)이다. 몇몇 실시형태에서, 혈액학적 악성종양은 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 재발성 또는 불응성 외투 세포 림프종(MCL), 재발성 또는 불응성 소포성 림프종(FL), 재발성 또는 불응성 CLL, 재발성 또는 불응성 SLL, 재발성 또는 불응성 다발성 골수종, 재발성 또는 불응성 발텐스트롬 거대글로불린혈증, 재발성 또는 불응성 다발성 골수종(MM), 재발성 또는 불응성 변연부 림프종, 재발성 또는 불응성 버킷 림프종, 재발성 또는 불응성 비버킷 고등급 B 세포 림프종, 재발성 또는 불응성 결절외성 변연부 B 세포 림프종이다. 몇몇 실시형태에서, 혈액학적 악성종양은 재발성 또는 불응성 급성 또는 만성 골수기원(또는 골수성) 백혈병, 재발성 또는 불응성 골수이형성 증후군, 재발성 또는 불응성 급성 림프아구성 백혈병 또는 재발성 또는 불응성 전구체 B 세포 급성 림프아구성 백혈병이다. 몇몇 실시형태에서, 혈액학적 악성종양은 재발성 또는 불응성 만성 림프구성 백혈병(CLL)이다. 몇몇 실시형태에서, 혈액학적 악성종양은 재발성 또는 불응성 외투 세포 림프종(MCL)이다. 몇몇 실시형태에서, 혈액학적 악성종양은 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)이다. 몇몇 실시형태에서, 혈액학적 악성종양은 ABC 하위종류인 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)이다. 몇몇 실시형태에서, 혈액학적 악성종양은 GCB 하위종류인 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)이다. 몇몇 실시형태에서, 혈액학적 악성종양은 재발성 또는 불응성 발텐스트롬 거대글로불린혈증(WM)이다. 몇몇 실시형태에서, 혈액학적 악성종양은 재발성 또는 불응성 다발성 골수종(MM)이다. 몇몇 실시형태에서, 혈액학적 악성종양은 재발성 또는 불응성 버킷 림프종이다. 몇몇 실시형태에서, 혈액학적 악성종양은 재발성 또는 불응성 소포성 림프종(FL)이다.

[0145] 몇몇 실시형태에서, 혈액학적 악성종양은 고위험으로 분류된 혈액학적 악성종양이다. 몇몇 실시형태에서, 혈액학적 악성종양은 고위험 CLL 또는 고위험 SLL이다.

[0146] B 세포 림프증식성 장애(B-cell lymphoproliferative disorder; BCLD)는 혈액의 신생물이고, 특히 비호지킨 림프종, 다발성 골수종 및 백혈병을 포함한다. BCLD는 림프 조직(림프종의 경우에서처럼) 또는 골수(백혈병 및 골수종의 경우에서처럼)에서 기원할 수 있고, 이들은 모두 림프구 또는 백혈구의 조절되지 않는 성장에 관여한다. 예를 들어, 만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 비호지킨 림프종(NHL)의 BCLD의 많은 하위종류가 존재한다. BCLD의 질환 과정 및 치료는 BCLD 하위종류에 따라 달라지지만, 심지어 각각의 하위종류 내에 임상 제시, 형태학적 외관 및 치료에 대한 반응은 불균일하다.

[0147] 악성 림프종은 림프구성 조직 내에 주로 있는 세포의 신생물 형질전환이다. 악성 림프종의 2개의 그룹은 호지킨 림프종 및 비호지킨 림프종(NHL)이다. 림프종의 유형 둘 다는 세망내피 조직으로 침윤한다. 그러나, 이들은 기원의 신생물 세포, 질환 부위, 전신 증상의 존재 및 치료에 대한 반응이 다르다(Freedman et al., "Non-Hodgkin's Lymphomas" Chapter 134, Cancer Medicine, (the American Cancer Society, B.C. Decker Inc., Hamilton, Ontario, 2003의 허가된 간행물).

[0148] 비호지킨 림프종

[0149] 소정의 실시형태에서, 화합물 1의 양을 포함하는 본 명세서에 기재된 조성물 또는 정제 제제를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 비호지킨 림프종을 치료하는 방법이 본 명세서에 개시되어 있다.



- [0150] 소정의 실시형태에서, 치료학적 유효량의 화합물 1을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 재발성 또는 불응성 비호지킨 림프종을 치료하는 방법이 본 명세서에 추가로 개시되어 있다. 몇몇 실시 형태에서, 비호지킨 림프종은 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 재발성 또는 불응성 외투 세포 림프종, 재발성 또는 불응성 소포성 림프종, 또는 재발성 또는 불응성 CLL이다.
- [0151] 비호지킨 림프종(NHL)은 주로 B 세포 기원인 악성종양의 다양한 군이다. NHL은 림프계와 연관된 임의의 장기, 예컨대 비장, 림프절 또는 편도에서 전개할 수 있고, 임의의 연령에서 발생할 수 있다. NHL은 비대한 림프절, 열 및 체중 감소로 대개 표시된다. NHL은 B 세포 또는 T 세포 NHL로 분류된다. 골수 또는 줄기 세포 이식 후 림프증식성 장애와 연관된 림프종은 보통 B 세포 NHL이다. 작업 제제 분류 체계(Working Formulation classification scheme)에서, NHL은 이의 천연 히스토리 덕분에 저등급, 중등급 및 고등급 카테고리로 분할된다 (문헌["The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project," Cancer 49(1982):2112-2135]). 저등급 림프종은 5세 내지 10세의 평균 생존으로 저등급이다(Horning and Rosenberg (1984) N. Engl. J. Med. 311:1471-1475). 화학치료가 대부분의 저등급 림프종에서 관해를 유도할 수 있지만, 치유는 드물고 대부분의 환자는 결국 재발하여서, 추가의 치료를 요한다. 중등급 및 고등급 림프종은 더 공격적인 종양이지만, 이들은 화학치료제에 의한 치유에 대해 더 높은 기회를 가진다. 그러나, 상당한 비율의 이들 환자들은 재발하고 추가의 치료를 요할 것이다.
- [0152] B 세포 NHL의 비제한적인 목록은 버킷 림프종(예를 들어, 풍토성 버킷 림프종 및 산발성 버킷 림프종), 피부 B 세포 림프종, 피부 변연부 림프종(Marginal Zone Lymphoma; MZL), 미만성 대세포 림프종(DLBCL), 미만성 혼합 소세포 및 대세포 림프종, 미만성 소분할 세포, 미만성 소형 림프구성 림프종, 결절외성 변연부 B 세포 림프종, 소포성 림프종, 소포성 소분할 세포(1 등급), 소포성 혼합 소분할 및 대세포(2 등급), 소포성 대세포(3 등급), 혈관내 대형 B 세포 림프종, 혈관내 림프종증, 대세포 면역아구성 림프종, 대세포 림프종(Large Cell Lymphoma; LCL), 림프아구성 림프종, MALT 림프종, 외투 세포 림프종(MCL), 면역아구성 대세포 림프종, 전구체 B 림프아구성 림프종, 외투 세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병(CLL)/소형 림프구성 림프종(SLL), 결절외성 변연부 B 세포 림프종-점막 관련 림프구성 조직(mucosa-associated lymphoid tissue; MALT) 림프종, 종격동 대형 B 세포 림프종, 결절성 변연부 B 세포 림프종, 비장 변연부 B 세포 림프종, 원발성 종격동 B 세포 림프종, 림프형질세포성 림프종, 모발 세포 백혈병, 발덴스트롬 거대글로불린혈증 및 원발성 중추 신경계(CNS) 림프종을 포함한다. 추가적인 비호지킨 림프종은 본 발명의 범위 내에 고려되고, 당해 분야의 당업자에게 명확하다.
- [0153] DLBCL
- [0154] 소정의 실시형태에서, 화합물 1의 양을 포함하는 본 명세서에 기재된 조성물 또는 정제 제제를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 DLCBL을 치료하는 방법이 본 명세서에 개시되어 있다. 추가로, 소정의 실시형태에서, 치료학적 유효량의 화합물 1을 포함하는 본 명세서에 기재된 조성물 또는 정제 제제를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 재발성 또는 불응성 DLCBL을 치료하는 방법이 본 명세서에 개시되어 있다.
- [0155] 본 명세서에 사용된 바대로, 용어 "미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)"은 미만성 성장 패턴 및 고증식-중증식 지수를 가지는 배 중심 B 림프구의 신생물을 의미한다. DLBCL은 모든 림프종의 대략 30%를 나타내고, 중심아구성, 면역아구성, T 세포/조직구 농후, 역성형 및 형질아구성 하위종류를 포함하는 여러 형태학적 변이체에 의해 제시할 수 있다. 유전적 시험은 DLBCL의 상이한 하위종류가 있다는 것을 나타낸다. 이 하위종류는 치료에 대한 상이한 관점(예후) 및 반응을 가지는 것으로 보인다. DLBCL은 어떤 연령에도 영향을 미칠 수 있지만, 주로 노인 (평균 연령은 60세 중반임)에서 발생한다.
- [0156] 소정의 실시형태에서, 300mg/일 이상 내지 1000mg/일(포함)의 양으로 비가역적 Btk 저해제를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 미만성 거대 B 세포 림프종, 활성화 B 세포 유사 하위종류(ABC-DLBCL)를 치료하는 방법이 본 명세서에 개시되어 있다. 미만성 거대 B 세포 림프종의 ABC 하위종류(ABC-DLBCL)는, 혈장 분화 동안 중단된, 배 중심 후 B 세포로부터 생긴다고 생각된다. DLBCL의 ABC 하위종류(ABC-DLBCL)는 전체 DLBCL 진단의 대략 30%를 차지한다. 최소로 치유 가능한 DLBCL 분자 하위종류 및, 그러므로, ABC-DLBCL로 진단된 환자는 통상적으로, DLCBL의 다른 유형을 가지는 개체와 비교하여, 상당히 감소한 생존율을 나타낸다고 생각된다. ABC-DLBCL은 배 중심 마스터 조절인자 BCL6을 이상조절하는 염색체 전좌 및, 혈장 세포 분화에 필요한 전사 억제인자를 암호화하는, PRDM1 유전자를 불활성하는 돌연변이와 가장 흔히 연관된다.
- [0157] ABC-DLBCL의 발병에서의 특히 관련된 신호전달 경로는 핵 인자(NF)- $\kappa$ B 전사 복합체에 의해 매개되는 것이다. NF- $\kappa$ B 패밀리는 동중이합체 및 이중이합체를 형성하고, 다양한 증식, 아포토시스, 염증성 및 면역 반응을 매개

하는 전사 인자로서 작용하고, 정상 B 세포 발생 및 생존에 중요한 5개의 구성원(p50, p52, p65, c-rel 및 RelB)을 포함한다. NF- $\kappa$ B는 세포 증식 및 세포 생존을 조절하는 유전자의 조절인자로서 진행성물 세포에 의해 널리 사용된다. 그러므로, 인간 종양의 많은 상이한 유형은 이상조절된 NF- $\kappa$ B이고: 즉 NF- $\kappa$ B는 구성적으로 활성이다. 활성 NF- $\kappa$ B는 세포 증식을 유지하고, 달리 아폽토시스를 통해 세포가 사멸하게 하는 조건으로부터 세포를 보호하는 유전자의 발현에 달려있다.

[0158] NF- $\kappa$ B에 대한 ABC DLBCL의 의존성은 CARD11, BCL10 및 MALT1로 이루어진 I $\kappa$ B 키나제(CBM 복합체)의 상류에서 신호전달 경로에 따라 달라진다. CBM 경로에 의한 간섭은 ABC DLBCL 세포에서 NF- $\kappa$ B 신호전달을 없애고, 아폽토시스를 유도한다. NF- $\kappa$ B 경로의 구성적 활성화에 대한 분자 기본은 현재의 조사의 대상이지만, ABC DLBCL의 계층에 대한 약간의 체세포 변이는 이 경로를 명확히 촉발한다. 예를 들어, DLBCL에서의 CARD11의 또또인 나선 도메인의 체세포 돌연변이는 이 신호전달 스캐폴드 단백질이 MALT1 및 BCL10과의 단백질-단백질 상호작용을 자발적으로 응집시키게 하여서, IKK 활성화 및 NF- $\kappa$ B 활성화를 발생시킨다. B 세포 수용체 신호전달 경로의 구성적 활성화는 야생형 CARD11을 가지는 ABC DLBCL에서 NF- $\kappa$ B의 활성화에 연루되고, 이것은 B 세포 수용체 하위단위 CD79A 및 CD79B의 세포질 꼬리 내에 돌연변이와 연관된다. 신호전달 어댑터 MYD88에서의 종양형성 활성화 돌연변이는 NF- $\kappa$ B를 활성화하고, ABC DLBCL 세포의 생존을 지속시키는 데 있어서 B 세포 수용체 신호전달과 상승작용한다. 또한, A20인 NF- $\kappa$ B 경로의 음성 조절인자에서의 불활성화 돌연변이는 ABC DLBCL에서 거의 배타적으로 발생한다.

[0159] 실제로, NF- $\kappa$ B 신호전달 경로의 다수의 성분에 영향을 미치는 유전적 변경은 ABC-DLBCL 환자의 50% 초과에서 최근에 확인되었고, 여기서 이 병변은 구성적 NF- $\kappa$ B 활성화를 촉진하여서, 림프종 성장에 기여한다. 이것은, MALT1 및 BCL10과 함께, 항원 수용체로부터의 신호를 NF- $\kappa$ B 활성화의 하류 매개자로 전달하는, BCR 시그널로솜(signalosome)을 형성하는, 림프구 특이적 세포질 스캐폴딩 단백질인, CARD11의 돌연변이(사례의 약 10%)를 포함한다. 사례의 훨씬 더 많은 비율(약 30%)은 음성 NF- $\kappa$ B 조절인자 A20을 불활성화하는 이대립 유전적 병변을 보유한다. 추가로, NF- $\kappa$ B 표적 유전자의 높은 수준의 발현은 ABC-DLBCL 종양 샘플에서 발견된다. 예를 들어, 문헌[U. Klein et al., (2008), *Nature Reviews Immunology* 8:22-23; R.E. Davis et al., (2001), *Journal of Experimental Medicine* 194:1861-1874; G. Lentz et al., (2008), *Science* 319:1676-1679; M. Compagno et al., (2009), *Nature* 459:712-721; 및 L. Srinivasan et al., (2009), *Cell* 139:573-586)]을 참조한다.

[0160] ABC 하위종류의 DLBCL 세포, 예컨대 OCI-Ly10는 만성 활성 BCR 신호전달을 가지고, 본 명세서에 기재된 Btk 저해제에 매우 감수성이다. 본 명세서에 기재된 비가역적 Btk 저해제는 OCI-Ly10의 성장을 강력하게 비가역적으로 저해한다(EC<sub>50</sub> 연속 노출 = 10nM, EC<sub>50</sub> 1시간 펄스 = 50nM). 또한, 갑사제 활성화에 의해 나타난 아폽토시스의 유도, 아넥신-V 유세포계수법 및 GO 이하 비율의 증가는 OCI-Ly10에서 관찰된다. 감수성 세포 및 내성 세포 둘 다 유사한 수준에서 Btk를 발현하고, Btk의 활성 부위는, 형광으로 표지된 친화도 프로브를 사용하여 나타난 것처럼, 둘 다에서 저해제에 의해 완전히 점유된다. OCI-Ly10 세포는, 본 명세서에 기재된 Btk 저해제에 의해 용량 의존적으로 저해되는, NF- $\kappa$ B에 대한 만성으로 활성인 BCR 신호전달을 가지는 것으로 나타났다. 본 명세서에서 연구된 세포주에서의 Btk 저해제의 활성화는 BCR 자극의 존재 및 부재 둘 다에서 신호 전달 프로파일(Btk, PLC  $\gamma$ , ERK, NF- $\kappa$ B, AKT), 사이토킨 분비 프로파일 및 mRNA 발현 프로파일을 비교함으로써 또한 규명되고, 이들 프로파일의 상당한 차이가 관찰되고, 이것은 Btk 저해제 치료에 대해 가장 감수성인 환자 집단을 확인하는 임상 바이오마커를 발생시킨다. 미국 특허 제7,711,492호 및 문헌[Staudt et al., *Nature*, Vol. 463, Jan. 7, 2010, pp. 88-92](이의 내용은 그 전문이 참고문헌으로 포함됨)을 참조한다.

[0161] 소포성 림프종

[0162] 소정의 실시형태에서, 화합물 1의 양을 포함하는 본 명세서에 기재된 조성물 또는 정제 제제를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 소포성 림프종을 치료하는 방법이 본 명세서에 개시되어 있다. 추가로, 소정의 실시형태에서, 치료학적 유효량의 화합물 1을 포함하는 본 명세서에 기재된 조성물 또는 정제 제제를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 재발성 또는 불응성 소포성 림프종을 치료하는 방법이 본 명세서에 개시되어 있다.

[0163] 본 명세서에 사용된 바대로, 용어 "소포성 림프종"은 림프종성 세포가 림프절 또는 림프여포로 모이는 비호지킨 림프종의 임의의 몇몇 유형을 의미한다. 세포가 림프절에서 원형 또는 결절 패턴으로 성장하는 경향이 있으므로 용어 소포성이 사용된다. 이 림프종을 가지는 사람의 평균 연령은 약 60세이다.

[0164] CLL/SLL

- [0165] 소정의 실시형태에서, 화합물 1의 양을 포함하는 본 명세서에 기재된 조성물 또는 정제 제제를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 CLL 또는 SLL을 치료하는 방법이 본 명세서에 개시되어 있다. 추가로, 소정의 실시형태에서, 치료학적 유효량의 화합물 1을 포함하는 본 명세서에 기재된 조성물 또는 정제 제제를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 재발성 또는 불응성 CLL 또는 SLL을 치료하는 방법이 본 명세서에 개시되어 있다.
- [0166] 만성 림프구성 백혈병 및 소형 림프구성 림프종(CLL/SLL)은 약간 상이한 증상표출을 가지는 동일한 질환으로 흔히 생각된다. 어디에 암성 세포가 모이는지는 이것이 CLL 또는 SLL이라 불리는지를 결정한다. 암 세포가 림프계의 리마콩 형상의 구조(신체에서 발견되는 주로 작은 혈관의 시스템)인 림프절에서 주로 발견될 때, 이것은 SLL이라 불린다. SLL은 모든 림프종의 약 5% 내지 10%를 차지한다. 대부분의 암 세포가 혈류 및 골수에 있을 때, 이것은 CLL이라 불린다.
- [0167] CLL 및 SLL 둘 다 느리게 성장하는 질환이지만, 훨씬 더 흔한 CLL은 느리게 성장하는 경향이 있다. CLL 및 SLL은 동일한 방식으로 치료된다. 이것은 보통 표준 치료에 의해 치유 가능하다고 생각되지 않지만, 질환의 병기 및 성장 속도에 따라, 대부분의 환자는 10년을 넘어 생존한다. 때때로 시간에 따라 이 느리게 성장하는 림프종은 림프종의 더 공격적인 형태로 전환할 수 있다.
- [0168] 만성 림프구성 백혈병(CLL)은 가장 흔한 유형의 백혈병이다. 미국에서 100,760명의 사람들이 CLL을 가지고 살거나 이에 관해인 것으로 예상된다. CLL로 새로 진단된 대부분(75% 초과)의 사람들은 50세 초과이다. 현재 CLL 치료는 완전한 치유보다는 질환 및 이의 증상을 조절하는 데 초점을 둔다. CLL은 화학치료, 방사선 치료, 생물학적 치료 또는 골수 이식에 의해 치료된다. 증상은 때때로 수술로(비대한 비장의 비장절제술 제거) 또는 방사선 치료(부어오른 림프절의 "부피감소(de-bulking)")에 의해 치료된다. CLL이 대부분의 경우에 천천히 진행하므로, 이것은 일반적으로 치유 가능한 것으로 생각된다. 소정의 CLL은 고위험으로 분류된다. 본 명세서에 사용된 바대로, "고위험 CLL"은 1) 17p13-; 2) 11q22-; 3) ZAP-70+ 및/또는 CD38+과 함께 비돌연변이된 IgVH; 또는 4) 삼중염색체 12 중 적어도 하나를 특징으로 하는 CLL을 의미한다.
- [0169] 질환이 환자의 삶의 질에 영향을 미칠 수 있는 지점까지 진행하였다는 것을 환자의 임상 증상 또는 혈액 수가 나타낼 때, CLL 치료는 통상적으로 투여된다.
- [0170] 소형 림프구성 백혈병(SLL)은 상기 기재된 CLL과 매우 유사하고, 또한 B 세포의 암이다. SLL에서, 비정상 림프구는 림프절에 주로 영향을 미친다. 그러나, CLL에서, 비정상 세포는 혈액 및 골수에 주로 영향을 미친다. 비장은 병태 둘 다에서 영향을 받을 수 있다. SLL은 비호지킨 림프종의 모든 사례 중 약 25의 1을 차지한다. 이것은 청장년부터 노인까지 어느 때에도 발생할 수 있지만, 50세 미만에서는 드물다. SLL은 저등급 림프종으로 생각된다. 이것은 질환이 매우 천천히 진행하고, 환자가 진단 후 수년 생존하는 경향이 있다는 것을 의미한다. 그러나, 대부분의 환자는 진행된 질환으로 진단되고, SLL이 다양한 화학치료 약물에 잘 반응하지만, 이것은 일반적으로 치유 불가로 생각된다. 일부 암은 일정 성별 또는 다른 성별에서 더 자주 발생하는 경향이 있지만, 사례 및 SLL로 인한 사멸은 남성과 여성 사이에 균등하게 나뉜다. 진단 시 평균 연령은 60세이다.
- [0171] SLL이 저등급이지만, 이것은 지속적으로 진행성이다. 이 질환의 일반 패턴은, 질환 관해의 기간에 의해, 방사선 치료 및/또는 화학치료에 대한 높은 반응 비율 중 하나이다. 이것은 불가피한 재발에 의해 후에 수개월 또는 수년이 뒤따른다. 재치료가 반응을 다시 발생시키지만, 다시 질환이 재발할 것이다. 이것은 SLL의 단기간 예후가 꽤 우수하지만, 시간이 지나면서, 많은 환자가 재발성 질환의 치명적인 문제를 발생시킨다는 것을 의미한다. CLL 및 SLL로 통상적으로 진단된 개체의 연령을 고려하면, 환자의 삶의 질을 방해하지 않는 최소 부작용으로, 단순하고 효과적인 질환의 치료에 대한 당해 분야의 수요가 존재한다. 본 발명은 당해 분야의 오래 지속하는 수요를 충족한다.
- [0172] 외투 세포 림프종
- [0173] 소정의 실시형태에서, 화합물 1의 양을 포함하는 본 명세서에 기재된 조성물 또는 정제 제제를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 외투 세포 림프종을 치료하는 방법이 본 명세서에 개시되어 있다. 추가로, 소정의 실시형태에서, 치료학적 유효량의 화합물 1을 포함하는 본 명세서에 기재된 조성물 또는 정제 제제를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 재발성 또는 불응성 외투 세포 림프종을 치료하는 방법이 본 명세서에 개시되어 있다.
- [0174] 본 명세서에 사용된 바대로, 용어 "외투 세포 림프종"은, 정상 배 중심 여포를 둘러싸는 외투 구역 내의 CD5 양성 항원-미경험 배 중심 전 B 세포로 인한, B 세포 림프종의 하위종류를 의미한다. MCL 세포는 일반적으로 DNA

에서 t(11;14) 염색체 전좌로 인해 사이클린 D1을 과발현한다. 더 구체적으로, 전좌는 t(11;14)(q13;q32)에서 있다. 림프종의 불과 약 5%는 이 유형이다. 세포는 크기가 작거나 중간이다. 남성이 가장 흔히 이환된다. 환자의 평균 연령은 60대 초반이다. 림프종은 진단될 때 림프절, 골수, 및, 매우 흔히 비장을 포함하여 보통 확산한다. 외부 세포 림프종은 매우 빠르게 성장하는 림프종이 아니지만, 치료하기에 어렵다.

[0175] 변연부 B 세포 림프종

[0176] 소정의 실시형태에서, 화합물 1의 양을 포함하는 본 명세서에 기재된 조성물 또는 정제 제제를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 변연부 B 세포 림프종을 치료하는 방법이 본 명세서에 개시되어 있다. 추가로, 소정의 실시형태에서, 치료학적 유효량의 화합물 1을 포함하는 본 명세서에 기재된 조성물 또는 정제 제제를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 재발성 또는 불응성 변연부 B 세포 림프종을 치료하는 방법이 본 명세서에 개시되어 있다.

[0177] 본 명세서에 사용된 바대로, 용어 "변연부 B 세포 림프종"은 소포성 외부 구역 밖의 고르지 못한 영역인 변연부에서의 림프구성 조직을 수반하는 관련 B 세포 신생물의 그룹을 의미한다. 변연부 림프종은 림프종의 약 5% 내지 10%를 차지한다. 이 림프종에서의 세포는 현미경 하에 작게 보인다. 결절외성 변연부 B 세포 림프종, 결절성 변연부 B 세포 림프종 및 비장 변연부 림프종을 포함하는 변연부 림프종의 3가지 주요 유형이 존재한다.

[0178] MALT

[0179] 소정의 실시형태에서, 화합물 1의 양을 포함하는 본 명세서에 기재된 조성물 또는 정제 제제를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 MALT를 치료하는 방법이 본 명세서에 개시되어 있다. 추가로, 소정의 실시형태에서, 치료학적 유효량의 화합물 1을 포함하는 본 명세서에 기재된 조성물 또는 정제 제제를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 재발성 또는 불응성 MALT를 치료하는 방법이 본 명세서에 개시되어 있다.

[0180] 용어 "점막 연관 림프구성 조직(MALT) 림프종"은, 본 명세서에 사용된 바대로, 변연부 림프종의 결절의 증상표출을 의미한다. 대부분의 MALT 림프종은 낮은 등급이지만, 소수는 중등급 비호지킨 림프종(NHL)으로 초기에 증상발현하거나 저등급으로부터 진화한다. 대부분의 MALT 림프종은 위에 생기지만, 위 MALT 림프종의 거의 70%는 헬리코박터 파일로리(Helicobacter pylori) 감염과 연관된다. 몇몇 세포유전적 비정상이 확인되는데, 가장 흔한 것은 삼중염색체 3 또는 t(11;18)이다. 많은 이들 다른 MALT 림프종은 박테리아 또는 바이러스에 의한 감염과 또한 연관된다. MALT 림프종을 가지는 환자의 평균 연령은 약 60세이다.

[0181] 결절성 변연부 B 세포 림프종

[0182] 소정의 실시형태에서, 화합물 1의 양을 포함하는 본 명세서에 기재된 조성물 또는 정제 제제를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 결절성 변연부 B 세포 림프종을 치료하는 방법이 본 명세서에 개시되어 있다. 추가로, 소정의 실시형태에서, 치료학적 유효량의 화합물 1을 포함하는 본 명세서에 기재된 조성물 또는 정제 제제를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 재발성 또는 불응성 결절성 변연부 B 세포 림프종을 치료하는 방법이 본 명세서에 개시되어 있다.

[0183] 용어 "결절성 변연부 B 세포 림프종"은 대부분 림프절에서 발견되는 저등급 B 세포 림프종을 의미한다. 질환은 회귀하고, 모든 비호지킨 림프종(NHL)의 불과 1%를 차지한다. 이것은 노인 환자에서 보통 흔히 진단되고, 여성이 남성보다 더 감수성이다. 돌연변이가 B 세포의 변연부에서 발생하므로, 질환은 변연부 림프종으로 분류된다. 림프절에서의 이의 구속으로 인해, 이 질환은 또한 결절로 분류된다.

[0184] 비장 변연부 B 세포 림프종

[0185] 소정의 실시형태에서, 화합물 1의 양을 포함하는 본 명세서에 기재된 조성물 또는 정제 제제를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 비장 변연부 B 세포 림프종을 치료하는 방법이 본 명세서에 개시되어 있다. 추가로, 소정의 실시형태에서, 치료학적 유효량의 화합물 1을 포함하는 본 명세서에 기재된 조성물 또는 정제 제제를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 재발성 또는 불응성 비장 변연부 B 세포 림프종을 치료하는 방법이 본 명세서에 개시되어 있다.

[0186] 용어 "비장 변연부 B 세포 림프종"은, 세계 보건 기구 분류에 포함된 특정한 저등급 B 소세포 림프종을 의미한다. 특징적인 특징은 비종, 융모 형태를 가지는 중등도 림프구증가증, 다양한 장기, 특히 골수의 관여의 사인과 내 패턴, 및 상대 저등급 과정이다. 아구성 형태의 증가에 의한 중앙 진행 및 공격적 거동은 소수의 환자에서 관찰된다. 분자 및 세포유전적 연구는 가능하게는 표준화된 진단학적 기준의 결여 때문에 비균질 결과를 나타낸



다.

[0187] 버킷 림프종

[0188] 소정의 실시형태에서, 화합물 1의 양을 포함하는 본 명세서에 기재된 조성물 또는 정제 제제를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 버킷 림프종을 치료하는 방법이 본 명세서에 개시되어 있다. 추가로, 소정의 실시형태에서, 치료학적 유효량의 화합물 1을 포함하는 본 명세서에 기재된 조성물 또는 정제 제제를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 재발성 또는 불응성 버킷 림프종을 치료하는 방법이 본 명세서에 개시되어 있다.

[0189] 용어 "버킷 림프종"은 어린이에게 흔히 영향을 미치는 비호지킨 림프종(NHL)의 유형이다. 이것은 림프절 이외의 신체 부분에서 대개 시작하고 이를 수반하는 B 세포 림프종의 매우 공격적인 유형이다. 이의 빠르게 성장하는 성질에도 불구하고, 버킷 림프종은 현대의 집중 치료에 의해 대개 치유 가능하다. 산발성 및 풍토성 변종인 버킷 림프종의 2개의 광범위한 유형이 존재한다:

[0190] 풍토성 버킷 림프종: 질환은 성인보다 훨씬 더 어린이를 포함하고, 95% 사례에서 엡스타인 바 바이러스(Epstein Barr Virus; EBV) 감염과 관련된다. 이것은 주로 적도 아프리카에서 발생하고, 여기서 모든 어린이 암의 거의 절반은 버킷 림프종이다. 이것은 특징적으로 산발성 버킷에서 희귀한 오히려 구별되는 특징인 턱뼈를 포함할 높은 기회를 가진다. 이것은 또한 복부를 흔히 수반한다.

[0191] 산발성 버킷 림프종: 유럽 및 미국을 포함하는 세계의 나머지에 영향을 미치는 버킷 림프종의 유형은 산발성 유형이다. 여기에서도, 이것은 주로 어린이에서의 질환이다. 엡스타인 바 바이러스(EBV) 사이의 연관은 풍토성 변종처럼 강하지 않지만, EBV 감염의 직접적인 증거는 5명 중 1명의 환자에서 존재한다. 림프절의 관여 이상으로, 특히 어린이의 90% 초과에서 이환되는 것은 복부이다. 골수 관여는 산발성 다양성에서보다 더 흔하다.

[0192] 발덴스트롬 거대글로불린혈증

[0193] 소정의 실시형태에서, 화합물 1의 양을 포함하는 본 명세서에 기재된 조성물 또는 정제 제제를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 발덴스트롬 거대글로불린혈증을 치료하는 방법이 본 명세서에 개시되어 있다. 추가로, 소정의 실시형태에서, 치료학적 유효량의 화합물 1을 포함하는 본 명세서에 기재된 조성물 또는 정제 제제를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 재발성 또는 불응성 발덴스트롬 거대글로불린혈증을 치료하는 방법이 본 명세서에 개시되어 있다.

[0194] 림프형질세포성 림프종으로 또한 공지된 용어 "발덴스트롬 거대글로불린혈증"은 림프구라 불리는 백혈구의 하위 종류를 포함하는 암이다. 이것은 말초에서 미분화된 B 림프구의 조절되지 않는 클론성 증식을 특징으로 한다. 이것은 또한 면역글로불린 M(IgM)이라 불리는 항체를 만드는 림프종 세포를 특징으로 한다. IgM 항체는 혈액에서 다량으로 순환하고, 혈액의 액체 부분이 시럽같이 점증되게 한다. 이것은 많은 장기로 혈액 흐름을 감소시킬 수 있고, 이것은 시야의 문제(눈의 뒤에서의 불량한 혈류 순환으로 인한) 및 뇌 내의 불량한 혈액 흐름에 의해 생긴 신경학적 문제(예컨대, 두통, 현기증 및 착란)를 발생시킬 수 있다. 다른 증상은 피곤하고 약하게 느끼는 것 및 쉽게 멍드는 경향을 포함할 수 있다. 기초하는 병인은 완전히 이해되지 않았지만, 염색체 6 상의 유전자 위 6p21.3을 포함하는 다수의 위험 인자가 확인되었다. 자가항체에 의한 자가면역 질환의 개인 병력을 가지는 사람에서의 WM을 발생시킬 2배 내지 3배의 위험 증가 및 특히 간염, 인간 면역결핍 바이러스 및 리케차병과 연관된 위험 증가가 있다.

[0195] 다발성 골수종

[0196] 소정의 실시형태에서, 화합물 1의 양을 포함하는 본 명세서에 기재된 조성물 또는 정제 제제를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 골수종을 치료하는 방법이 본 명세서에 개시되어 있다. 추가로, 소정의 실시형태에서, 치료학적 유효량의 화합물 1을 포함하는 본 명세서에 기재된 조성물 또는 정제 제제를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 재발성 또는 불응성 골수종을 치료하는 방법이 본 명세서에 개시되어 있다.

[0197] MM, 골수종, 혈장 세포 골수종 또는 칼러병(Kahler's disease)(이후 오토 칼러)으로 또한 공지된 다발성 골수종은 혈장 세포로 공지된 백혈구의 암이다. 혈장 세포인 B 세포의 유형은 인간 및 다른 척추동물에서 항체의 생성을 담당하는 면역계의 중요 부분이다. 이것은 골수에서 생성되고 림프계를 통해 수송된다.

[0198] 백혈병

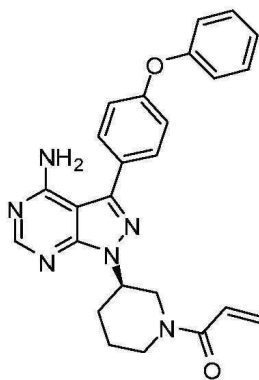
- [0199] 소정의 실시형태에서, 화합물 1의 양을 포함하는 본 명세서에 기재된 조성물 또는 정제 제제를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 백혈병을 치료하는 방법이 본 명세서에 개시되어 있다. 추가로, 소정의 실시형태에서, 치료학적 유효량의 화합물 1을 포함하는 본 명세서에 기재된 조성물 또는 정제 제제를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 재발성 또는 불응성 백혈병을 치료하는 방법이 본 명세서에 개시되어 있다.
- [0200] 백혈병은 보통 백혈구(백색 혈액 세포)인 혈액 세포의 비정상 증가를 특징으로 하는 혈액 또는 골수의 암이다. 백혈병은 광범위한 질환을 아우르는 광범위한 용어이다. 제1 분열은 이의 급성 형태와 만성 형태 사이이고: (i) 급성 백혈병은 미성숙 혈액 세포의 신속한 증가를 특징으로 한다. 이 무리는 골수가 건강한 혈액 세포를 생성할 수 없게 한다. 악성 세포의 신속한 진행 및 축적(이후, 혈류로 넘치고 신체의 다른 장기로 확산함)으로 인한 급성 백혈병에 즉시 치료가 필요하다. 백혈병의 급성 형태는 어린이에서의 백혈병의 가장 흔한 형태이고; (ii) 만성 백혈병은 비교적 성숙하지만 아직 비정상인 백혈구의 과도한 축적으로 구별된다. 통상적으로 진행에 수개월 또는 수년이 걸려서, 세포는 정상 세포보다 훨씬 더 높은 속도로 생성되어서, 혈액에서 많은 비정상인 백혈구를 생성한다. 만성 백혈병은 노인에서 가장 흔하지만, 이론적으로는 어떤 연령 그룹에서도 발생할 수 있다. 추가로, 질환은 어떤 혈액 세포 종류가 이환되는지에 따라 하위분할된다. 이것은 백혈병을 림프아구성 또는 림프구성 백혈병 및 골수성 또는 골수성 백혈병으로 분할시키고: (i) 림프아구성 또는 림프구성 백혈병, 암성 변화는 보통 감염과 싸우는 면역계 세포인 림프구를 형성하기 시작하는 골수 세포의 유형에서 발생하고; (ii) 골수성 또는 골수성 백혈병, 암성 변화는 보통 적혈구, 백혈구의 몇몇 다른 유형 및 혈소판을 형성하기 시작하는 골수 세포의 유형에서 발생한다.
- [0201] 이 주요 카테고리 내에, 급성 림프아구성 백혈병(ALL), 전구체 B 세포 급성 림프아구성 백혈병(전구체 B-ALL; 또한 전구체 B 림프아구성 백혈병이라 칭함), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병(CML) 및 모발 세포 백혈병(HCL)(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 몇몇 하위 카테고리가 존재한다. 따라서, 소정의 실시형태에서, 화합물 1의 양을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 급성 림프아구성 백혈병(ALL), 전구체 B 세포 급성 림프아구성 백혈병(전구체 B-ALL; 또한 전구체 B 림프아구성 백혈병이라 칭함), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병(CML), 또는 모발 세포 백혈병(HCL)을 치료하는 방법이 본 명세서에 개시되어 있다. 몇몇 실시형태에서, 백혈병은 재발성 또는 불응성 백혈병이다. 몇몇 실시형태에서, 백혈병은 재발성 또는 불응성 급성 림프아구성 백혈병(ALL), 재발성 또는 불응성 전구체 B 세포 급성 림프아구성 백혈병(전구체 B-ALL; 또한 전구체 B 림프아구성 백혈병이라 칭함), 재발성 또는 불응성 급성 골수성 백혈병(AML), 재발성 또는 불응성 만성 골수성 백혈병(CML), 또는 재발성 또는 불응성 모발 세포 백혈병(HCL)이다.
- [0202] 각각의 상기 언급된 병태에 대한 증상, 진단학적 시험 및 예후 시험이 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Harrison's Principles of Internal Medicine<sup>®</sup>, 16th ed., 2004, The McGraw-Hill Companies, Inc. Dey et al. (2006), Cytojournal 3(24), 및 "Revised European American Lymphoma" (REAL) classification system(예를 들어, 국립 암 협회에 의해 유지되는 웹사이트 참조)]을 참조한다.
- [0203] 다수의 동물 모델은 임의의 상기 질환을 치료하기 위한 비가역적 Btk 저해제 화합물, 예컨대 화합물 1의 치료학적 유효 용량의 범위를 확립하기에 유용하다.
- [0204] 상기 질환 중 임의의 하나에 대한 화합물 1의 치료 효율은 치료의 과정 동안 최적화될 수 있다. 예를 들어, 치료되는 대상체는 질환 증상 또는 병리학의 경감을 화합물 1의 소정의 용량을 투여함으로써 달성된 생체내 Btk 활성의 저해로 상관시키도록 진단학적 평가를 겪을 수 있다. 당해 분야에 공지된 세포 검정은 비가역적 Btk 저해제의 존재 또는 부재 하에 Btk의 생체내 활성을 결정하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 활성화 Btk가 타이로신 223(Y223) 및 타이로신 551(Y551)에서 인산화되므로, P-Y223 또는 P-Y551-양성 세포의 포스포 특이적 면역세포화학 염색은 (예를 들어, 염색된 세포 대 비염색된 세포의 FACS 분석에 의해) 세포의 집단에서의 Btk의 활성화를 검출하거나 정량화하도록 사용될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Nisitani et al.(1999), Proc. Natl. Acad. Sci, USA 96:2221-2226]을 참조한다. 따라서, 대상체에게 투여되는 Btk 저해제 화합물의 양은, 대상체의 질환 상태를 치료하기에 최적인 Btk 저해의 수준을 유지시키도록 필요한 바대로, 증가하거나 감소할 수 있다.
- [0205] 화합물 1은 Btk를 비가역적으로 저해할 수 있고, 암, 자가면역 및 다른 염증성 질환(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 브루튼 타이로신 키나제 의존적 또는 브루튼 타이로신 키나제 매개 병태 또는 질환을 겪는 포유류를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 화합물 1은 본 명세서에 기재된 매우 다양한 질환 및 병태에 효능을 나타낸다.
- [0206] 몇몇 실시형태에서, 화합물 1은 임의의 이전 병태(예를 들어, 자가면역 질환, 염증성 질환, 알레르기 장애, B

세포 증식성 장애 또는 혈전색전증 장애)를 치료하기 위한 약제의 제조에 사용된다.

[0207] **화합물 1, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염**

[0208] 본 명세서에 기재된 Btk 저해제 화합물(즉, 화합물 1)은, Btk에서 시스테인 481의 아미노산 서열 위치에 상동성 인, 타이로신 키나제의 아미노산 서열 위치에서의 시스테인 잔기를 가지는 키나제 및 Btk에 선택적이다. Btk 저해제 화합물은 (예를 들어, 마이클 반응(Michael reaction)을 통해) Btk의 Cys 481과 공유 결합을 형성할 수 있다.

[0209] "화합물 1" 또는 "1-((R)-3-(4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온" 또는 "1-((3R)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온" 또는 "2-프로펜-1-온, 1-[(3R)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-1-피페리딘일]-" 또는 이브루티닙 또는 임의의 다른 적합한 명칭은 하기 구조를 가지는 화합물을 의미한다:



화합물 1

[0210]

[0211] 매우 다양한 약제학적으로 허용 가능한 염은 하기 화합물 1로부터 형성되고 하기를 포함한다:

[0212] - 지방족 모노카복실산 및 다이카복실산, 페닐 치환된 알칸산, 하이드록실 알칸산, 알칸다이온산, 방향족 산, 지방족 및 방향족 설폰산, 아미노산 등을 포함하고, 예를 들어 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 프로피온산, 글라이콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등을 포함하는, 유기 산을 화합물 1과 반응시킴으로써 형성된 산 부가염;

[0213] - 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산, 요오드산, 플루오르산, 아인산 등을 포함하는, 무기 산을 화합물 1과 반응시킴으로써 형성된 산 부가염.

[0214] 화합물 1과 관련하여 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은, 이것이 투여되는 포유류에게 상당한 자극을 발생시키지 않고, 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 실질적으로 폐지하지 않는, 화합물 1의 염을 의미한다.

[0215] 약제학적으로 허용 가능한 염의 언급이 용매 첨가 형태(용매화물)를 포함한다는 것을 이해해야 한다. 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매를 함유하고, 약제학적으로 허용 가능한 용매, 예컨대 물, 에탄올, 메탄올, 메틸 tert-부틸 에터(MTBE), 다이아이소프로필 에터(DIPE), 에틸 아세테이트, 아이소프로필 아세테이트, 아이소프로필 알콜, 메틸 아이소부틸 케톤(MIBK), 메틸 에틸 케톤(MEK), 아세톤, 나이트로메탄, 테트라하이드로퓨란(THF), 다이클로로메탄(DCM), 다이옥산, 헵탄, 톨루엔, 아니솔, 아세토나이트릴 등과의 생성물 형성 또는 단리의 과정 동안 형성된다. 일 양태에서, 용매화물은 클래스 3 용매(들)(이들로 제한되지는 않음)를 사용하여 형성된다. 용매의 카테고리는 예를 들어 사람용 의약품의 등록을 위한 기술적 요구사항의 조화에 관한 국제 회의(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)(ICH)의 문헌["Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (2005년 11월)]에 정의되어 있다. 수화물은 용매가 물일 때 형성되고, 또는 알콜레이트는 용매가 알콜일 때 형성된다. 몇몇 실시형태에서, 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용매화물은 편리하게는 본 명세서에 기재된 공정 동안 제조되거나 형성된다. 몇몇 실시형태에서, 화합물 1의 용매화물은 무수이다. 몇몇 실시형태에서, 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 비용매화 형태로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 비용매화 형태로 존재하고 무수이다.

[0216] 훨씬 다른 실시형태에서, 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 비결정질 상, 결정질 형태, 분쇄

형태 및 나노미립자 형태(이들로 제한되지는 않음)를 포함하는 다양한 형태로 제조된다. 몇몇 실시형태에서, 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 비결정질이다. 몇몇 실시형태에서, 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 비결정질 및 무수이다. 몇몇 실시형태에서, 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 결정질이다. 몇몇 실시형태에서, 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 결정질 및 무수이다.

[0217] 몇몇 실시형태에서, 화합물 1은 미국 특허 제7,514,444호에 기재된 바대로 제조된다.

## [0218] 소정의 전문용어

[0219] 달리 정의되지 않은 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 청구된 대상이 속하는 분야의 당업자가 보통 이해하는 것과 동일한 의미를 가진다. 상기 일반 설명 및 하기 상세한 설명이 오직 예시적이고 설명적이고 청구된 임의의 대상을 제한하지 않는 것으로 이해되어야 한다. 본원에서, 단수의 사용은, 구체적으로 달리 기재되지 않은 한, 복수를 포함한다. 본 명세서 및 첨부된 청구항에 사용된 것처럼, 단수 형태 "일", "하나" 및 "이"는, 문맥이 달리 명확히 기재하지 않은 한, 복수 지시어를 포함한다는 것에 주목해야 한다. 본원에서, "또는"의 사용은, 달리 기재되지 않은 한, "및/또는"을 의미한다. 더욱이, 용어 "함유하는", 및 다른 형태, 예컨대 "포함한다", "포함하는" 및 "포함된"의 사용은 제한이 아니다.

[0220] 본 명세서에서 사용된 도입 부분은 오직 체계적 목적을 위한 것이고, 기재된 대상을 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 특허, 특허 출원, 기사, 책, 매뉴얼 및 논문(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는, 본원에 인용된 모든 문헌, 또는 문헌의 일부는 임의의 목적을 위해 그 전문이 참고문헌으로 본 명세서에 명확히 포함된다.

[0221] 용어 "약"은, 숫자 값 전에 사용될 때, 그 값이 합당한 범위, 예컨대 기재된 값의  $\pm 10\%$ ,  $\pm 5\%$  또는  $\pm 1\%$  내로 변할 수 있다는 것을 나타낸다.

[0222] 본 명세서에 사용된 바대로, 용어 "포함하는" 또는 이의 문법적 변형어는 상기 조성물 및 방법 등이 기재된 요소를 포함하지만, 다른 것을 배제하지 않는다는 것을 의미하도록 의도된다. "본질적으로 이루어진" 또는 이의 문법적 변형어는, 상기 조성물 및 방법을 정의하도록 사용될 때, 상기 조성물 또는 방법의 특징(들)에 중요하게 영향을 미치지 않는 요소의 배제가 아니라, 의도된 용도를 위한 조합에 임의로 본질적으로 중요한 다른 요소의 배제를 의미해야 한다. "이루어진" 또는 이의 문법적 변형어는 구체적으로 언급되지 않은 요소의 배제를 의미해야 한다. 이들 전환 용어의 각각에 의해 정의된 실시형태는 본 발명의 범위 내에 있다. 예를 들어, 제제가 성분 A, B 및 C를 포함하는 것으로 기재될 때, A, B 및 C로 본질적으로 이루어진 제제, 및 A, B 및 C로 이루어진 제제는 독립적으로 본 발명의 범위 내에 있다.

[0223] 제제, 조성물 또는 성분과 관련하여 용어 "허용 가능한" 또는 "약제학적으로 허용 가능한"은, 본 명세서에 사용된 바대로, 치료되는 대상체의 일반 건강에 대한 지속적인 해로운 효과가 없다는 것을 의미하거나, 화합물의 생물학적 활성 또는 특성 폐지하지 않고, 그리고 비교적 비독성이다.

[0224] 본 명세서에 사용된 바대로, 용어 "작용제"는, 화합물의 존재가 Btk 등과 같은 단백질에 대한 천연 발생 리간드의 존재로부터 생긴 생물학적 활성과 동일한, 단백질의 생물학적 활성을 발생시키는, 화합물을 의미한다.

[0225] 본 명세서에 사용된 바대로, 용어 "부분 작용제"는, 화합물의 존재가, 더 적은 규모이지만, 단백질에 대한 천연 발생 리간드의 존재로부터 생긴 것과 동일한 유형인 단백질의 생물학적 활성을 발생시키는, 화합물을 의미한다.

[0226] 본 명세서에 사용된 바대로, 용어 "길항제"는, 화합물의 존재가 단백질의 생물학적 활성의 규모를 감소시키는, 화합물을 의미한다. 소정의 실시형태에서, 길항제의 존재는 단백질, 예컨대 Btk 등의 생물학적 활성의 완전한 저해를 발생시킨다. 소정의 실시형태에서, 길항제는 저해제이다.

[0227] 본 명세서에 사용된 바대로, 특정한 화합물 또는 약제학적 조성물의 투여에 의한 특정한 질환, 장애 또는 병태의 증상의 "경감"은 임의의 증증도 감소, 발병 지연, 진행 느려짐 또는 기간 단축을 의미하고, 영구적이든 또는 일시적이든), 지속 또는 일시적은 화합물 또는 조성물의 투여와 연관되거나 이것으로 인할 수 있다.

[0228] "생체이용률"은 연구되는 동물 또는 인간의 일반 순환으로 전달되는 투여된 화합물 1의 백분율을 의미한다. 약물의 전체 노출( $AUC_{(0-\infty)}$ )은, 정맥내로 투여될 때, 보통 100%의 생체이용률(F%)로 정의된다. "경구 생체이용률"은, 약제학적 조성물이 정맥내 주사와 반대로 경구로 취해질 때, 화합물 1이 일반 순환으로 흡수되는 정도를 의미한다.

[0229] "혈액 혈장 농도"는 대상체의 혈액의 혈장 성분에서의 화합물 1의 농도를 의미한다. 화합물 1의 혈장 농도는,



대사 및/또는 다른 치료제와의 가능한 상호작용과 관련한 변동으로 인해, 대상체 사이에 상당히 변할 수 있는 것으로 이해된다. 본 명세서에 개시된 일 실시형태에 따라, 화합물 1의 혈액 혈장 농도는 대상체마다 변할 수 있다. 마찬가지로, 최대 혈장 농도( $C_{max}$ ) 또는 최대 혈장 농도에 도달하는 시간( $T_{max}$ ), 또는 혈장 농도 시간 곡선 하 전체 면적( $AUC_{(0-\infty)}$ )과 같은 값은 대상체마다 변할 수 있다. 이 변동으로 인해, 화합물 1의 "치료학적 유효량"을 구성하는 데 필요한 양은 대상체마다 변할 수 있다.

[0230] 용어 "브루톤 타이로신 키나제는", 본 명세서에 사용된 바대로, 예를 들어 미국 특허 제6,326,469호(GenBank 수탁 번호 NP\_000052)에 개시된 바대로 호모 사피엔스로부터의 브루톤 타이로신 키나제를 의미한다.

[0231] 용어 "병용 투여" 등은, 본 명세서에 사용된 바대로, 단일 환자에 대한 선택된 치료제의 투여를 포함하도록 의도되고, 물질들이 동일한 또는 상이한 투여 경로에 의해 또는 동일한 또는 상이한 시간에 투여되는 치료 섭생을 포함하도록 의도된다. 몇몇 실시형태에서, 용어 "병용 투여" 등은 동일한 사이클(들)에서 선택된 치료제의 투여를 포함하도록 의도된다. 이 실시형태에서, 선택된 치료제는 사이클(들)의 동일한 또는 상이한 일자에 투여될 수 있다.

[0232] 용어 "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은, 본 명세서에 사용된 바대로, 치료되는 질환 또는 병태의 증상 중 하나 이상을 약간의 정도로 경감시키는, 투여되는 물질 또는 화합물의 상당한 양을 의미한다. 결과는 질환의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 완화, 또는 생물학적 시스템의 임의의 다른 원하는 변경일 수 있다. 예를 들어, 치료학적 사용을 위한 "유효량"은, 과도한 부작용 없이, 질환 증상의 임상적으로 유의미한 감소를 제공하는 데 필요한, 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 임의의 개체에서의 적절한 "유효량"은 용량 상승 연구와 같은 기법을 이용하여 결정될 수 있다. 용어 "치료학적 유효량"은 예를 들어 예방학적 유효량을 포함한다. 본 명세서에 개시된 화합물의 "유효량"은, 과도한 부작용 없이, 원하는 약리학적 효과 또는 치료학적 개선을 달성하기에 효과적인 양이다. "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 화합물 1의 대사의 변동, 대상체의 나이, 체중, 일반 상태, 치료되는 병태, 치료되는 병태의 중증도, 및 주치의의 판단으로 인해 대상체마다 변할 수 있는 것으로 이해된다. 오직 예로서, 치료학적 유효량은 용량 상승 임상 실험(이것으로 제한되지는 않음)을 포함하는 일상적 실험에 의해 결정될 수 있다.

[0233] 용어 "증대시킨다" 또는 "증대시키는"은 효력 또는 기간에서 원하는 효과를 증가시키거나 연장한다는 것을 의미한다. 예로서, 치료제의 효과를 "증대시키는"은 질환, 장애 또는 병태의 치료 동안 효력 또는 기간에서 치료제의 효과를 증가시키거나 연장하는 능력을 의미한다. "증대 유효량"은, 본 명세서에 사용된 바대로, 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 치료제의 효과를 증대시키기에 적절한 양을 의미한다. 환자에서 사용될 때, 이러한 사용에 효과적인 양은 질환, 장애 또는 병태의 중증도 및 과정, 이전의 치료, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 및 주치의의 판단에 따라 달라질 것이다.

[0234] 용어 "저해한다", "저해하는" 또는 키나제의 "저해제"는, 본 명세서에 사용된 바대로, 효소적 포스포트랜스퍼라제 활성의 저해를 의미한다.

[0235] 용어 "비가역적 저해제"는, 본 명세서에 사용된 바대로, 표적 단백질(예를 들어, 키나제)과 접촉 시, 단백질과 또는 단백질 내에 새로운 공유 결합을 형성시켜서, 비가역적 저해제의 후속적인 존재 또는 부재에도 불구하고 표적 단백질의 생물학적 활성(예를 들어, 포스포트랜스퍼라제 활성) 중 하나 이상이 감소하거나 폐지되는, 화합물을 의미한다.

[0236] 용어 "비가역적 Btk 저해제"는, 본 명세서에 사용된 바대로, Btk의 아미노산 잔기와 공유 결합을 형성할 수 있는 Btk의 저해제를 의미한다. 일 실시형태에서, Btk의 비가역적 저해제는 Btk의 Cys 잔기와 공유 결합을 형성할 수 있고, 특정한 실시형태에서, 비가역적 저해제는 Btk의 Cys 481 잔기(또는 이의 동족체) 또는 또 다른 타이로신 키나제의 상동성 대응 위치에서의 시스테인 잔기와 공유 결합을 형성할 수 있다.

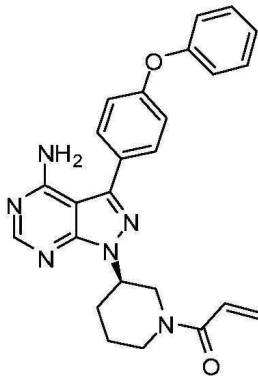
[0237] 용어 "조절한다"는, 본 명세서에 사용된 바대로, 오직 예로서, 표적의 활성의 증대, 표적의 활성의 저해, 표적의 활성의 제한, 또는 표적의 활성의 연장을 포함하는, 표적의 활성을 변경하도록 직접적으로 또는 간접적으로 표적과 상호작용한다는 것을 의미한다.

[0238] 본 명세서에 사용된 바대로, 용어 "조절제"는 분자의 활성을 변경하는 화합물을 의미한다. 예를 들어, 조절제는, 조절제의 부재 하의 활성의 규모와 비교되는, 분자의 소정의 활성의 규모의 증가 또는 감소를 발생시킬 수 있다. 소정의 실시형태에서, 조절제는 분자의 하나 이상의 활성의 규모를 감소시키는 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 저해제는 분자의 하나 이상의 활성을 완전히 방해한다. 소정의 실시형태에서, 조절제는 분자의

적어도 하나의 활성의 규모를 증가시키는 활성제이다. 소정의 실시형태에서, 조절제의 존재는 조절제의 부재 하에 발생하지 않는 활성을 발생시킨다.

- [0239] 용어 "예방학적 유효량"은, 본 명세서에 사용된 바대로, 치료되는 질환, 병태 또는 장애의 하나 이상의 증상을 약간의 정도로 경감시키는, 환자에 적용되는 조성물의 양을 의미한다. 이러한 예방학적 분야에서, 이러한 양은 환자의 건강 상태, 체중 등에 따라 달라질 수 있다. 용량 상승 임상 실험(이것으로 제한되지는 않음)을 포함하는 일상적 실험에 의해 이러한 예방학적 유효량을 결정하는 것이 매우 당해 분야의 지식 내에 고려된다.
- [0240] 용어 "개체", "대상체" 또는 "환자"는, 본 명세서에 사용된 바대로, 치료, 관찰 또는 실험의 대상인 동물을 의미한다. 오직 예로서, 대상체는 인간(이것으로 제한되지는 않음)을 포함하는 포유류일 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0241] 용어 "습식 과립화"는, 본 명세서에 사용된 바대로, 과립화 액체(물, 유기 용매 또는 용액)를 사용한 과립의 형성을 의미한다.
- [0242] 용어 "건식 과립화"는, 본 명세서에 사용된 바대로, 과립화 액체(물, 유기 용매 또는 용액)를 사용하지 않은 과립의 형성을 의미한다.
- [0243] 용어 "고장입의 고체 정제 제제"는, 본 명세서에 사용된 바대로, 정제마다 적어도 50w/w(%)의 이브루티닙을 포함하는 고체 정제 제제를 의미한다.
- [0244] 본 명세서에 사용된 바대로,  $IC_{50}$ 은 이러한 반응을 측정하는 검정에서 최대 반응의 50% 저해, 예컨대 Btk의 저해를 달성하는 특정한 시험 화합물의 양, 농도 또는 투약량을 의미한다.
- [0245] 본 명세서에 사용된 바대로,  $EC_{50}$ 은 특정한 시험 화합물에 의해 유도되거나, 촉발되거나, 강화된, 특정한 반응의 최대 발현의 50%에서 용량 의존 반응을 유발하는 특정한 시험 화합물의 투약량, 농도 또는 양을 의미한다.
- [0246] 약제학적 조성물/제제
- [0247] 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제는, 본 명세서에 사용된 바대로, 화합물 1과 다른 화학 성분, 예컨대 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁제, 농후제, 및/또는 부형제의 혼합물을 의미한다. 약제학적 조성물은 포유류에 대한 화합물의 투여를 수월하게 한다. 화합물은 단독으로 또는 혼합물의 성분으로서 하나 이상의 치료제와 조합되어 사용될 수 있다.
- [0248] 용어 "약제학적 복합제"는, 본 명세서에 사용된 바대로, 하나 초과 활성 성분의 혼합 또는 배합으로부터 생긴 생성물을 의미하고, 활성 성분의 고정 복합제 및 비고정 복합제 둘 다를 포함한다. 용어 "고정 복합제"는 활성 성분, 예를 들어 화합물 1 및 협력물질이 단일 집합체 또는 투약량의 형태로 동시에 환자에게 둘 다 투여된다는 것을 의미한다. 용어 "비고정 복합제"는 활성 성분, 예를 들어 화합물 1 및 협력물질이 특정한 개재하는 시간 한계 없이 동시에, 함께 또는 순차적으로 별개의 집합체로서 환자에게 투여된다는 것을 의미하고, 이러한 투여는 환자의 신체에서 2종의 화합물의 유효 수준을 제공한다. 후자는 또한 각테일 치료, 예를 들어 3종 이상의 활성 성분의 투여에 적용된다.
- [0249] 몇몇 실시형태에서, 결정질 화합물 1은 약제학적 조성물로 통합되어 고체 경구 제형, 예컨대 산제, 속방형 제제, 제어 방출 제제, 신속 용융 제제, 정제, 캡슐, 환제, 지연 방출 제제, 서방형 제제, 박동성 방출 제제, 멀티미립자 제제 및 혼합된 속방형 및 제어 방출 제제를 제공한다.
- [0250] 이브루티닙은 420mg 또는 560mg의 단위 용량으로 임상에서 현재 사용되고, 이것은 캡슐당 140mg의 이브루티닙을 포함하는 3개 또는 4개의 캡슐에서 경구로 투여된다. 고장입의 정제 제제는 용량마다 1개의 정제의 투여를 허용할 것이다. 그러나, 약제학적으로 허용 가능한 특성, 예컨대 적합한 압축성, 압분성, 과립 유동성, 과립 밀도, 제조, 선적 및 저장 동안 통합성, 적절한 경도, 안정성, 투여될 때 삼킬 가능 및 붕괴 특성을 만족시키는 고장입의 정제 제제는, 정제 특성을 조정하기 위해 사용될 수 있는 제한된 양의 부형제로 인해, 캡슐 형성보다 제조하기 상당히 더 어렵다. 추가로, 정제 제제는, 특히 매우 낮은 수용해도를 가지는 이브루티닙에 대해, 투여 후의 붕괴 및 흡수의 과정으로 인한 캡슐 제제와 비교하여, 더 낮은  $C_{max}$ 를 가지는 경향이 있다. 약제학적으로 허용 가능한 특성 및 원하는 PK 특성, 예컨대 높은  $C_{max}$  둘 다를 보유하는 이브루티닙의 고장입의 정제 제제를 제조하는 것은 도전적이다.
- [0251] 몇몇 실시형태에서, 이브루티닙을 포함하는 약제학적 조성물이 있고, 이브루티닙은 하기 화합물 1의 구조를 가

지는 화합물이고,



화합물 1

[0252]

[0253]

약제학적 조성물은 적어도 50w/w(%)의 이브루티닙을 포함한다.

[0254]

또 다른 실시형태에서, 이브루티닙을 포함하는 약제학적 조성물이 있고, 약제학적 조성물은 적어도 약 20w/w(%)의 이브루티닙을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 이브루티닙을 포함하는 약제학적 조성물이 있고, 약제학적 조성물은 약 20w/w(%) 내지 약 90w/w(%)의 이브루티닙을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 이브루티닙을 포함하는 약제학적 조성물이 있고, 약제학적 조성물은 약 30w/w(%) 내지 약 90w/w(%)의 이브루티닙을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 이브루티닙을 포함하는 약제학적 조성물이 있고, 약제학적 조성물은 약 40w/w(%) 내지 약 90w/w(%)의 이브루티닙을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 이브루티닙을 포함하는 약제학적 조성물이 있고, 약제학적 조성물은 약 50w/w(%) 내지 약 90w/w(%)의 이브루티닙을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 이브루티닙을 포함하는 약제학적 조성물이 있고, 약제학적 조성물은 약 40w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 이브루티닙을 포함하는 약제학적 조성물이 있고, 약제학적 조성물은 약 50w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 이브루티닙을 포함하는 약제학적 조성물이 있고, 약제학적 조성물은 약 60w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 이브루티닙을 포함하는 약제학적 조성물이 있고, 약제학적 조성물은 약 50w/w(%) 내지 약 75w/w(%)의 이브루티닙을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 이브루티닙을 포함하는 약제학적 조성물이 있고, 약제학적 조성물은 과립내 성분 및 과립외 성분을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 적어도 50w/w(%)의 이브루티닙을 포함하는 약제학적 조성물이 있고, 약제학적 조성물은 습식 과립화 방법을 이용하여 제조된다. 또 다른 실시형태에서, 적어도 50w/w(%)의 이브루티닙을 포함하고, 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함하는 약제학적 조성물이 있다.

[0255]

몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 습식 과립화 방법을 포함하는 공정에 의해 제조된다.

[0256]

또 다른 실시형태에서, 이브루티닙을 포함하는 고체 정제 제제가 있고, 고체 정제 제제는 적어도 약 20w/w(%)의 이브루티닙을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 이브루티닙을 포함하는 고체 정제 제제가 있고, 고체 정제 제제는 약 20w/w(%) 내지 약 90w/w(%)의 이브루티닙을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 적어도 20w/w(%) 또는 30w/w(%)의 이브루티닙, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있다. 또 다른 실시형태에서, 적어도 40w/w(%)의 이브루티닙, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있다. 또 다른 실시형태에서, 적어도 50w/w(%)의 이브루티닙, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있다. 또 다른 실시형태에서, 약 30w/w(%) 내지 약 90w/w(%)의 이브루티닙, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있다. 또 다른 실시형태에서, 약 40w/w(%) 내지 약 90w/w(%)의 이브루티닙, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있다. 또 다른 실시형태에서, 약 50w/w(%) 내지 약 90w/w(%)의 이브루티닙, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있다. 또 다른 실시형태에서, 약 40w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있다. 또 다른 실시형태에서, 약 50w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있다. 또 다른 실시형태에서, 약 60w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있다. 또 다른 실시형태

에서, 약 50w/w(%) 내지 약 75w/w(%)의 이브루티닙, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있다. 또 다른 실시형태에서, 약 60w/w(%) 내지 약 75w/w(%)의 이브루티닙, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있다.

[0257]

또 다른 실시형태에서, 적어도 50w/w(%)의 이브루티닙, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있고, 하나 이상의 부형제는 약 10w/w(%) 내지 약 50w/w(%)의 양으로 존재한다. 또 다른 실시형태에서, 약 50w/w(%) 내지 약 90w/w(%)의 이브루티닙, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있고, 하나 이상의 부형제는 약 10w/w(%) 내지 약 50w/w(%)의 양으로 존재한다. 또 다른 실시형태에서, 약 60w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있고, 하나 이상의 부형제는 약 20w/w(%) 내지 약 40w/w(%)의 양으로 존재한다. 또 다른 실시형태에서, 약 60w/w(%) 내지 약 75w/w(%)의 이브루티닙, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있고, 하나 이상의 부형제는 약 25w/w(%) 내지 약 40w/w(%)의 양으로 존재한다.

[0258]

또 다른 실시형태에서, 적어도 50w/w(%)의 이브루티닙, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있고, 하나 이상의 부형제는 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 유동화제 및 계면활성제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 희석제이다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스, 수크로스(예를 들어, 디팍(Dipac)(등록상표)), 텍스트로스, 텍스트레이트, 말토 텍스트린, 만니톨, 자일리톨(예를 들어, 자일리랩(Xylitab)(등록상표)), 소르비톨, 사이클로덱스트린, 인산칼슘, 황산칼슘, 전분, 변형 전분, 셀룰로스, 미정질 셀룰로스(예를 들어, 아비셀(Avicel)(등록상표)), 마이크로셀룰로스 및 탈크로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 셀룰로스이다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스이고; 락토스는 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스이고; 락토스는 약 8.5w/w(%) 또는 약 14w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 미정질 셀룰로스이다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 미정질 셀룰로스이고, 미정질 셀룰로스는 약 1w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 1w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 미정질 셀룰로스이고, 미정질 셀룰로스는 약 1w/w(%) 내지 약 6w/w(%) 또는 약 8.5w/w(%) 또는 약 14w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스 및 미정질 셀룰로스를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 락토스는 약 10w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양으로 존재하고, 미정질 셀룰로스는 약 1w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 락토스는 약 14w/w(%)의 양으로 존재하고, 미정질 셀룰로스는 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 붕해제이다. 몇몇 실시형태에서, 붕해제는 천연 전분, 전호화 전분, 나트륨 전분, 메틸결정질 셀룰로스, 메틸셀룰로스(예를 들어, 메토셀(Methocel)(등록상표)), 크로스카르멜로스, 크로스카르멜로스 나트륨, 가교결합된 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 가교결합된 카복시메틸셀룰로스, 가교결합된 크로스카르멜로스, 가교결합된 전분, 예컨대 나트륨 전분 글라이콜레이트, 가교결합된 중합체, 예컨대 크로스포비돈, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 알긴산나트륨, 점토 및 겔으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 붕해제는 크로스카르멜로스 나트륨이고; 크로스카르멜로스 나트륨은 약 0 내지 약 20w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 5w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 6w/w(%) 내지 약 8w/w(%), 약 4w/w(%) 내지 약 6w/w(%), 또는 약 2w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 결합제이다. 몇몇 실시형태에서, 결합제는 폴리비닐피롤리돈(예를 들어, PVP K15, PVP K19, PVP K25, PVP K30, 포비돈(Povidone)(등록상표) CL, 콜리돈(Kollidon)(등록상표) CL, 폴리플라스돈(Polyplassone)(등록상표) XL-10 및 포비돈(등록상표) K-12)이다. 몇몇 실시형태에서, 폴리비닐피롤리돈은 약 0 내지 약 10w/w(%), 약 1 내지 약 5w/w(%), 또는 약 2w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 결합제는 하이드록시프로필 셀룰로스이고; 하이드록시프로필 셀룰로스는 약 0 내지 약 10w/w(%), 약 0 내지 약 5w/w(%), 약 0 내지 약 2w/w(%), 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.1w/w(%), 또는 약 0.1w/w(%) 내지 약 1w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 제제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨 및 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 계면활성제이다. 몇몇 실시형태에서, 계면활성제는 황산 라우릴 나트륨(SLS)이다. 몇몇 실시형태에서, 계면활성제는 약 0 내지 약 10w/w(%), 약 0.5 내지 약 5w/w(%), 약 1 내지 약 4w/w(%), 약 4w/w(%) 내지 약 8w/w(%), 또는 약 5w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨이다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 유동화제이다. 몇몇 실시형태에서, 유동화제는 실리카(콜로이드성 이산화규소)이다. 몇몇 실시형태에서, 유동화제는 실리카(콜로이드성 이산화규소)이고, 실리카(콜로이드성 이산화규소)는 약 0 내지 약 5w/w(%), 0.1w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 약



0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 활택제이다. 몇몇 실시형태에서, 활택제는 스테아르산마그네슘이다. 몇몇 실시형태에서, 활택제는 스테아르산마그네슘이고, 스테아르산마그네슘은 약 0.01w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 0.01w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 0.1w/w(%) 내지 약 0.7w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 부형제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함한다.

- [0259] 또 다른 실시형태에서, 적어도 50w/w(%)의 이브루티닙, 및 과립내 부형제 및 과립외 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있고; 과립내 부형제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨 및 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함하고; 과립외 부형제는 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 과립내 부형제는
- [0260] 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 14w/w(%)의 양의 락토스;
- [0261] 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양의 미정질 셀룰로스;
- [0262] 약 0w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 또는 약 2w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨; 및
- [0263] 약 0w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.1w/w(%), 또는 약 0.1w/w(%) 내지 약 1w/w(%)의 양의 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함하고;
- [0264] 과립외 부형제는
- [0265] 약 0w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 또는 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨;
- [0266] 약 0w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 4w/w(%) 내지 약 8w/w(%), 또는 약 5w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨;
- [0267] 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 콜로이드성 이산화규소; 및
- [0268] 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0269] 또 다른 실시형태에서, 적어도 50w/w(%)의 이브루티닙, 및 과립내 부형제 및 과립외 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있고; 과립내 부형제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 황산 라우릴 나트륨, 폴리비닐피롤리돈 및 크로스카르멜로스 나트륨을 포함하고; 과립외 부형제는 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 과립내 부형제는
- [0270] 약 10w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 12w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양의 락토스;
- [0271] 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 양의 미정질 셀룰로스;
- [0272] 약 0w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 3w/w(%)의 양의 폴리비닐피롤리돈;
- [0273] 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 또는 약 3w/w(%) 내지 약 7w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨; 및
- [0274] 약 0w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 약 0.5w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨을 포함하고;
- [0275] 과립외 부형제는
- [0276] 약 0w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 3w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨;
- [0277] 약 0w/w(%) 내지 약 10w/w(%) 또는 약 0w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨;
- [0278] 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 콜로이드성 이산화규소; 및
- [0279] 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 스테아르산마그네슘을 포함한다.

- [0280] 또 다른 실시형태에서, 약 50w/w(%) 내지 약 90w/w(%)의 이브루티닙, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있고, 하나 이상의 부형제는 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 유동화제 및 계면활성제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 희석제이다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스, 수크로스, 텍스트로스, 텍스트레이트, 말토덱스트린, 만니톨, 자일리톨, 소르비톨, 사이클로덱스트린, 인산칼슘, 황산칼슘, 전분, 변형 전분, 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 마이크로셀룰로스 및 탈크로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 셀룰로스이다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스이고; 락토스는 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스이고; 락토스는 약 8.5w/w(%) 또는 약 14w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 미정질 셀룰로스이다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 미정질 셀룰로스이고, 미정질 셀룰로스는 약 1w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 1w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 미정질 셀룰로스이고, 미정질 셀룰로스는 약 1w/w(%) 내지 약 6w/w(%) 또는 약 8.5w/w(%) 또는 약 14w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스 및 미정질 셀룰로스를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 락토스는 약 10w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양으로 존재하고, 미정질 셀룰로스는 약 1w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 락토스는 약 14w/w(%)의 양으로 존재하고, 미정질 셀룰로스는 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 붕해제이다. 몇몇 실시형태에서, 붕해제는 천연 전분, 전호화 전분, 나트륨 전분, 메틸결정질 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 크로스카르멜로스, 크로스카르멜로스 나트륨, 가교결합된 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 가교결합된 카복시메틸셀룰로스, 가교결합된 크로스카르멜로스, 가교결합된 전분, 예컨대 나트륨 전분 글라이콜레이트, 가교결합된 중합체, 예컨대 크로스포비돈, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 알긴산나트륨, 점토 및 겔으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 붕해제는 크로스카르멜로스 나트륨이고; 크로스카르멜로스 나트륨은 약 0 내지 약 20w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 5w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 6w/w(%) 내지 약 8w/w(%), 약 4w/w(%) 내지 약 6w/w(%), 또는 약 2w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 결합제이다. 몇몇 실시형태에서, 결합제는 폴리비닐피롤리돈이다. 몇몇 실시형태에서, 폴리비닐피롤리돈은 약 0 내지 약 10w/w(%), 약 1 내지 약 5w/w(%), 또는 약 2w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 결합제는 하이드록시프로필 셀룰로스이고; 하이드록시프로필 셀룰로스는 약 0 내지 약 10w/w(%), 약 0 내지 약 5w/w(%), 약 0 내지 약 2w/w(%), 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.1w/w(%), 또는 약 0.1w/w(%) 내지 약 1w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 제제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨 및 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 계면활성제이다. 몇몇 실시형태에서, 계면활성제는 황산 라우릴 나트륨이다. 몇몇 실시형태에서, 계면활성제는 약 0 내지 약 10w/w(%), 약 0.5 내지 약 5w/w(%), 약 1 내지 약 4w/w(%), 약 4w/w(%) 내지 약 8w/w(%), 또는 약 5w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨이다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 유동화제이다. 몇몇 실시형태에서, 유동화제는 실리카(콜로이드성 이산화규소)이다. 몇몇 실시형태에서, 유동화제는 실리카(콜로이드성 이산화규소)이고, 실리카(콜로이드성 이산화규소)는 약 0 내지 약 5w/w(%), 0.1w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 활택제이다. 몇몇 실시형태에서, 활택제는 스테아르산마그네슘이다. 몇몇 실시형태에서, 활택제는 스테아르산마그네슘이고, 스테아르산마그네슘은 약 0.01w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 0.01w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 0.1w/w(%) 내지 약 0.7w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 부형제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0281] 또 다른 실시형태에서, 약 50w/w(%) 내지 약 90w/w(%)의 이브루티닙, 및 과립내 부형제 및 과립외 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있고; 과립내 부형제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨 및 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함하고; 과립외 부형제는 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 과립내 부형제는
- [0282] 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 14w/w(%)의 양의 락토스;
- [0283] 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양의 미정질 셀룰로스;

- [0284] 약 0w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 또는 약 2w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 양의 크로스 카르멜로스 나트륨; 및
- [0285] 약 0w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.1w/w(%), 또는 약 0.1w/w(%) 내지 약 1w/w(%)의 양의 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함하고;
- [0286] 과립외 부형제는
- [0287] 약 0w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 또는 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨;
- [0288] 약 0w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 4w/w(%) 내지 약 8w/w(%), 또는 약 5w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨;
- [0289] 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 콜로이드성 이산화규소; 및
- [0290] 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0291] 또 다른 실시형태에서, 약 50w/w(%) 내지 약 90w/w(%)의 이브루티닙, 및 과립내 부형제 및 과립외 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 체계가 있고; 과립내 부형제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 황산 라우릴 나트륨, 폴리비닐피롤리돈 및 크로스카르멜로스 나트륨을 포함하고; 과립외 부형제는 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 과립내 부형제는
- [0292] 약 10w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 12w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양의 락토스;
- [0293] 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 양의 미정질 셀룰로스;
- [0294] 약 0w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 3w/w(%)의 양의 폴리비닐피롤리돈;
- [0295] 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 또는 약 3w/w(%) 내지 약 7w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨; 및
- [0296] 약 0w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 약 0.5w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨을 포함하고;
- [0297] 과립외 부형제는
- [0298] 약 0w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 3w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨;
- [0299] 약 0w/w(%) 내지 약 10w/w(%) 또는 약 0w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨;
- [0300] 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 콜로이드성 이산화규소; 및
- [0301] 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0302] 또 다른 실시형태에서, 약 50w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 체계가 있고, 하나 이상의 부형제는 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 유동화제 및 계면활성제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 희석제이다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스, 수크로스, 텍스트로스, 텍스트레이트, 말토텍스트린, 만니톨, 자일리톨, 소르비톨, 사이클로덱스트린, 인산칼슘, 황산칼슘, 전분, 변형 전분, 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 마이크로셀룰로스 및 탈크로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 셀룰로스이다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스이고; 락토스는 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스이고; 락토스는 약 8.5w/w(%) 또는 약 14w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 미정질 셀룰로스이다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 미정질 셀룰로스이고, 미정질 셀룰로스는 약 1w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 1w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 미정질 셀룰로스이고, 미정질 셀룰로스는 약 1w/w(%) 내지 약 6w/w(%) 또는 약 8.5w/w(%) 또는 약 14w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스 및 미정질 셀룰로스를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 락토스는 약 10w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양으로 존재하고, 미정질 셀룰로스는 약 1w/w(%) 내지 약

6w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 락토스는 약 14w/w(%)의 양으로 존재하고, 미정질 셀룰로스는 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 붕해제이다. 몇몇 실시형태에서, 붕해제는 천연 전분, 전호화 전분, 나트륨 전분, 메틸결정질 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨, 가교결합된 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 가교결합된 카복시메틸셀룰로스, 가교결합된 크로스카르멜로스, 가교결합된 전분, 예컨대 나트륨 전분 글라이콜레이트, 가교결합된 중합체, 예컨대 크로스포비돈, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 알긴산나트륨, 점토 및 검으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 붕해제는 크로스카르멜로스 나트륨이고; 크로스카르멜로스 나트륨은 약 0 내지 약 20w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 5w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 6w/w(%) 내지 약 8w/w(%), 약 4w/w(%) 내지 약 6w/w(%), 또는 약 2w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 결합제이다. 몇몇 실시형태에서, 결합제는 폴리비닐피롤리돈이다. 몇몇 실시형태에서, 폴리비닐피롤리돈은 약 0 내지 약 10w/w(%), 약 1 내지 약 5w/w(%), 또는 약 2w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 결합제는 하이드록시프로필 셀룰로스이고; 하이드록시프로필 셀룰로스는 약 0 내지 약 10w/w(%), 약 0 내지 약 5w/w(%), 약 0 내지 약 2w/w(%), 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.1w/w(%), 또는 약 0.1w/w(%) 내지 약 1w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 제제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨 및 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 계면활성제이다. 몇몇 실시형태에서, 계면활성제는 황산 라우릴 나트륨이다. 몇몇 실시형태에서, 계면활성제는 약 0 내지 약 10w/w(%), 약 0.5 내지 약 5w/w(%), 약 1 내지 약 4w/w(%), 약 4w/w(%) 내지 약 8w/w(%), 또는 약 5w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨이다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 유동화제이다. 몇몇 실시형태에서, 유동화제는 실리카(콜로이드성 이산화규소)이다. 몇몇 실시형태에서, 유동화제는 실리카(콜로이드성 이산화규소)이고, 실리카(콜로이드성 이산화규소)는 약 0 내지 약 5w/w(%), 0.1w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 활택제이다. 몇몇 실시형태에서, 활택제는 스테아르산마그네슘이다. 몇몇 실시형태에서, 활택제는 스테아르산마그네슘이고, 스테아르산마그네슘은 약 0.01w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 0.01w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 0.1w/w(%) 내지 약 0.7w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 부형제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함한다.

- [0303] 또 다른 실시형태에서, 약 50w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙, 및 과립내 부형제 및 과립의 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있고; 과립내 부형제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨 및 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함하고; 과립의 부형제는 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 과립내 부형제는
- [0304] 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 14w/w(%)의 양의 락토스;
- [0305] 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양의 미정질 셀룰로스;
- [0306] 약 0w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 또는 약 2w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨; 및
- [0307] 약 0w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.1w/w(%), 또는 약 0.1w/w(%) 내지 약 1w/w(%)의 양의 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함하고;
- [0308] 과립의 부형제는
- [0309] 약 0w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 또는 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨;
- [0310] 약 0w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 4w/w(%) 내지 약 8w/w(%), 또는 약 5w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨;
- [0311] 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 콜로이드성 이산화규소; 및
- [0312] 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의



양의 스테아르산마그네슘을 포함한다.

- [0313] 또 다른 실시형태에서, 약 50w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙, 및 과립내 부형제 및 과립의 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있고; 과립내 부형제는 락토스, 황산 라우릴 나트륨, 폴리비닐피롤리돈 및 크로스카르멜로스 나트륨을 포함하고; 과립의 부형제는 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 미정질 셀룰로스, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 과립내 부형제는
- [0314] 약 10w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 12w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양의 락토스;
- [0315] 약 0w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 3w/w(%)의 양의 폴리비닐피롤리돈;
- [0316] 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 또는 약 3w/w(%) 내지 약 7w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨; 및
- [0317] 약 0w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 약 0.5w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨을 포함하고;
- [0318] 과립의 부형제는
- [0319] 약 0w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 3w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨;
- [0320] 약 0w/w(%) 내지 약 10w/w(%) 또는 약 0w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨;
- [0321] 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 양의 미정질 셀룰로스;
- [0322] 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 콜로이드성 이산화규소; 및
- [0323] 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0324] 또 다른 실시형태에서, 약 60w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있고, 하나 이상의 부형제는 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 유동화제 및 계면활성제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 희석제이다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스, 수크로스, 텍스트로스, 텍스트레이트, 말토덱스트린, 만니톨, 자일리톨, 소르비톨, 사이클로덱스트린, 인산칼슘, 황산칼슘, 전분, 변형 전분, 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 마이크로셀룰로스 및 탈크로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 셀룰로스이다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스이고; 락토스는 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스이고; 락토스는 약 8.5w/w(%) 또는 약 14w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 미정질 셀룰로스이다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 미정질 셀룰로스이고, 미정질 셀룰로스는 약 1w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 1w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 미정질 셀룰로스이고, 미정질 셀룰로스는 약 1w/w(%) 내지 약 6w/w(%) 또는 약 8.5w/w(%) 또는 약 14w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스 및 미정질 셀룰로스를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 락토스는 약 10w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양으로 존재하고, 미정질 셀룰로스는 약 1w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 락토스는 약 14w/w(%)의 양으로 존재하고, 미정질 셀룰로스는 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 붕해제이다. 몇몇 실시형태에서, 붕해제는 천연 전분, 전호화 전분, 나트륨 전분, 메틸결정질 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 크로스카르멜로스, 크로스카르멜로스 나트륨, 가교결합된 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 가교결합된 카복시메틸셀룰로스, 가교결합된 크로스카르멜로스, 가교결합된 전분, 예컨대 나트륨 전분 글라이콜레이트, 가교결합된 중합체, 예컨대 크로스포비돈, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 알긴산나트륨, 점토 및 검으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 붕해제는 크로스카르멜로스 나트륨이고; 크로스카르멜로스 나트륨은 약 0 내지 약 20w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 5w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 6w/w(%) 내지 약 8w/w(%), 약 4w/w(%) 내지 약 6w/w(%), 또는 약 2w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 결합제이다. 몇몇 실시형태에서, 결합제는 폴리비닐피롤리돈이다. 몇몇 실시형태에서, 폴리비닐피롤리돈은 약 0 내지 약 10w/w(%), 약 1 내지 약 5w/w(%), 또는 약 2w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 결합제는 하이드록시프로필 셀룰로스이고; 하이드록시프로필 셀룰로스는 약 0 내지 약 10w/w(%), 약 0 내지 약 5w/w(%), 약 0 내지 약 2w/w(%), 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.1w/w(%), 또는 약 0.1w/w(%) 내지 약 1w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 제제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨 및 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 계면활성제이다. 몇몇 실

시형태에서, 계면활성제는 황산 라우릴 나트륨이다. 몇몇 실시형태에서, 계면활성제는 약 0 내지 약 10w/w(%), 약 0.5 내지 약 5w/w(%), 약 1 내지 약 4w/w(%), 약 4w/w(%) 내지 약 8w/w(%), 또는 약 5w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨이다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 유동화제이다. 몇몇 실시형태에서, 유동화제는 실리카(콜로이드성 이산화규소)이다. 몇몇 실시형태에서, 유동화제는 실리카(콜로이드성 이산화규소)이고, 실리카(콜로이드성 이산화규소)는 약 0 내지 약 5w/w(%), 0.1w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 활택제이다. 몇몇 실시형태에서, 활택제는 스테아르산마그네슘이다. 몇몇 실시형태에서, 활택제는 스테아르산마그네슘이고, 스테아르산마그네슘은 약 0.01w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 0.01w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 0.1w/w(%) 내지 약 0.7w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 부형제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함한다.

- [0325] 또 다른 실시형태에서, 약 60w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙, 및 과립내 부형제 및 과립외 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있고; 과립내 부형제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨 및 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함하고; 과립외 부형제는 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 과립내 부형제는
- [0326] 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 14w/w(%)의 양의 락토스;
- [0327] 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양의 미정질 셀룰로스;
- [0328] 약 0w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 또는 약 2w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨; 및
- [0329] 약 0w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.1w/w(%), 또는 약 0.1w/w(%) 내지 약 1w/w(%)의 양의 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함하고;
- [0330] 과립외 부형제는
- [0331] 약 0w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 또는 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨;
- [0332] 약 0w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 4w/w(%) 내지 약 8w/w(%), 또는 약 5w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨;
- [0333] 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 콜로이드성 이산화규소; 및
- [0334] 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0335] 또 다른 실시형태에서, 약 60w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙, 및 과립내 부형제 및 과립외 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있고; 과립내 부형제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 황산 라우릴 나트륨, 폴리비닐피롤리돈 및 크로스카르멜로스 나트륨을 포함하고; 과립외 부형제는 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 과립내 부형제는
- [0336] 약 10w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 12w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양의 락토스;
- [0337] 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 양의 미정질 셀룰로스;
- [0338] 약 0w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 3w/w(%)의 양의 폴리비닐피롤리돈;
- [0339] 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 또는 약 3w/w(%) 내지 약 7w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨; 및
- [0340] 약 0w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 약 0.5w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨을 포함하고;
- [0341] 과립외 부형제는
- [0342] 약 0w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 3w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨;

- [0343] 약 0w/w(%) 내지 약 10w/w(%) 또는 약 0w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨;
- [0344] 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 콜로이드성 이산화규소; 및
- [0345] 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0346] 또 다른 실시형태에서, 약 60w/w(%) 내지 약 75w/w(%)의 이브루티닙, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있고, 하나 이상의 부형제는 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 유동화제 및 계면활성제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 희석제이다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스, 수크로스, 텍스트로스, 텍스트레이트, 말도텍스트린, 만니톨, 자일리톨, 소르비톨, 사이클로텍스트린, 인산칼슘, 황산칼슘, 전분, 변형 전분, 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 마이크로셀룰로스 및 탈크로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 셀룰로스이다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스이고; 락토스는 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스이고; 락토스는 약 8.5w/w(%) 또는 약 14w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 미정질 셀룰로스이다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 미정질 셀룰로스이고, 미정질 셀룰로스는 약 1w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 1w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 미정질 셀룰로스이고, 미정질 셀룰로스는 약 1w/w(%) 내지 약 6w/w(%) 또는 약 8.5w/w(%) 또는 약 14w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스 및 미정질 셀룰로스를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 락토스는 약 10w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양으로 존재하고, 미정질 셀룰로스는 약 1w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 락토스는 약 14w/w(%)의 양으로 존재하고, 미정질 셀룰로스는 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 붕해제이다. 몇몇 실시형태에서, 붕해제는 천연 전분, 전호화 전분, 나트륨 전분, 메틸결정질 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 크로스카르멜로스, 크로스카르멜로스 나트륨, 가교결합된 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 가교결합된 카복시메틸셀룰로스, 가교결합된 크로스카르멜로스, 가교결합된 전분, 예컨대 나트륨 전분 글라이콜레이트, 가교결합된 중합체, 예컨대 크로스포비돈, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 알긴산나트륨, 점토 및 검으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 붕해제는 크로스카르멜로스 나트륨이고; 크로스카르멜로스 나트륨은 약 0 내지 약 20w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 5w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 6w/w(%) 내지 약 8w/w(%), 약 4w/w(%) 내지 약 6w/w(%), 또는 약 2w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 결합제이다. 몇몇 실시형태에서, 결합제는 폴리비닐피롤리돈이다. 몇몇 실시형태에서, 폴리비닐피롤리돈은 약 0 내지 약 10w/w(%), 약 1 내지 약 5w/w(%), 또는 약 2w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 결합제는 하이드록시프로필 셀룰로스이고; 하이드록시프로필 셀룰로스는 약 0 내지 약 10w/w(%), 약 0 내지 약 5w/w(%), 약 0 내지 약 2w/w(%), 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.1w/w(%), 또는 약 0.1w/w(%) 내지 약 1w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 제제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨 및 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 계면활성제이다. 몇몇 실시형태에서, 계면활성제는 황산 라우릴 나트륨이다. 몇몇 실시형태에서, 계면활성제는 약 0 내지 약 10w/w(%), 약 0.5 내지 약 5w/w(%), 약 1 내지 약 4w/w(%), 약 4w/w(%) 내지 약 8w/w(%), 또는 약 5w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨이다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 유동화제이다. 몇몇 실시형태에서, 유동화제는 실리카(콜로이드성 이산화규소)이다. 몇몇 실시형태에서, 유동화제는 실리카(콜로이드성 이산화규소)이고, 실리카(콜로이드성 이산화규소)는 약 0 내지 약 5w/w(%), 0.1w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 활택제이다. 몇몇 실시형태에서, 활택제는 스테아르산마그네슘이다. 몇몇 실시형태에서, 활택제는 스테아르산마그네슘이고, 스테아르산마그네슘은 약 0.01w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 0.01w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 0.1w/w(%) 내지 약 0.7w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 부형제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0347] 또 다른 실시형태에서, 약 60w/w(%) 내지 약 75w/w(%)의 이브루티닙, 및 과립내 부형제 및 과립의 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있고; 과립내 부형제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨 및 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함하고; 과립의 부형제는 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 과립내 부형제는

- [0348] 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 14w/w(%)의 양의 락토스;
- [0349] 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양의 미정질 셀룰로스;
- [0350] 약 0w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 또는 약 2w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨; 및
- [0351] 약 0w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.1w/w(%), 또는 약 0.1w/w(%) 내지 약 1w/w(%)의 양의 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함하고;
- [0352] 과립외 부형제는
- [0353] 약 0w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 또는 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨;
- [0354] 약 0w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 4w/w(%) 내지 약 8w/w(%), 또는 약 5w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨;
- [0355] 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 콜로이드성 이산화규소; 및
- [0356] 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0357] 또 다른 실시형태에서, 약 60w/w(%) 내지 약 75w/w(%)의 이브루티닙, 및 과립내 부형제 및 과립외 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있고; 과립내 부형제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 황산 라우릴 나트륨, 폴리비닐피롤리돈 및 크로스카르멜로스 나트륨을 포함하고; 과립외 부형제는 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 과립내 부형제는
- [0358] 약 10w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 12w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양의 락토스;
- [0359] 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 양의 미정질 셀룰로스;
- [0360] 약 0w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 3w/w(%)의 양의 폴리비닐피롤리돈;
- [0361] 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 또는 약 3w/w(%) 내지 약 7w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨; 및
- [0362] 약 0w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 약 0.5w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨을 포함하고;
- [0363] 과립외 부형제는
- [0364] 약 0w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 3w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨;
- [0365] 약 0w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 또는 약 0w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨;
- [0366] 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 콜로이드성 이산화규소; 및
- [0367] 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0368] 또 다른 실시형태에서,
- [0369] a) 약 69w/w(%) 내지 약 71w/w(%)의 이브루티닙,
- [0370] b) 약 13w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 락토스 1수화물,
- [0371] c) 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 미정질 셀룰로스,
- [0372] d) 약 1w/w(%) 내지 약 3w/w(%)의 폴리비닐피롤리돈,
- [0373] e) 약 6w/w(%) 내지 약 8w/w(%)의 크로스카르멜로스 나트륨,
- [0374] f) 약 1w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 황산 라우릴 나트륨,



- [0375] g) 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 콜로이드성 이산화규소, 및
- [0376] h) 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 스테아르산마그네슘을 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있다.
- [0377] 또 다른 실시형태에서,
- [0378] a) 약 70w/w(%)의 이브루티닙,
- [0379] b) 약 14w/w(%)의 락토스 1수화물,
- [0380] c) 약 5w/w(%)의 미정질 셀룰로스,
- [0381] d) 약 2w/w(%)의 폴리비닐피롤리돈,
- [0382] e) 약 7w/w(%)의 크로스카르멜로스 나트륨,
- [0383] f) 약 1w/w(%)의 황산 라우릴 나트륨,
- [0384] g) 약 0.5w/w(%)의 콜로이드성 이산화규소, 및
- [0385] h) 약 0.5w/w(%)의 스테아르산마그네슘을 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있다.
- [0386] 일 실시형태에서, 정제 제제는 상기 기재된 바와 같고, 크로스카르멜로스 나트륨은 과립내 약 5% 및 과립외 약 2%이다. 또 다른 실시형태에서, 황산 라우릴 나트륨은 과립내 약 1% 및 과립외 약 0%이다.
- [0387] 또 다른 실시형태에서,
- [0388] a) 약 70w/w(%)의 이브루티닙,
- [0389] b) 약 14w/w(%)의 락토스 1수화물,
- [0390] c) 약 2w/w(%)의 미정질 셀룰로스,
- [0391] d) 약 2w/w(%)의 폴리비닐피롤리돈,
- [0392] e) 약 7w/w(%)의 크로스카르멜로스 나트륨,
- [0393] f) 약 4w/w(%)의 황산 라우릴 나트륨,
- [0394] g) 약 0.5w/w(%)의 콜로이드성 이산화규소, 및
- [0395] h) 약 0.5w/w(%)의 스테아르산마그네슘을 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있다.
- [0396] 일 실시형태에서, 정제 제제는 상기 기재된 바와 같고, 크로스카르멜로스 나트륨은 과립내 약 5% 및 과립외 약 2%이다. 또 다른 실시형태에서, 황산 라우릴 나트륨은 과립내 약 1% 및 과립외 약 3%이다.
- [0397] 또 다른 실시형태에서, 고장입의 고체 정제는 락토스, 폴리비닐피롤리돈, 황산 라우릴 나트륨, 크로스포비돈, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함한다. 또 다른 실시형태에서,
- [0398] a) 약 65w/w(%) 내지 약 75w/w(%), 또는 약 70w/w(%)의 이브루티닙,
- [0399] b) 약 14w/w(%) 내지 약 18w/w(%), 또는 약 16w/w(%)의 락토스 1수화물,
- [0400] c) 약 1w/w(%) 내지 약 3w/w(%), 또는 약 2w/w(%)의 폴리비닐피롤리돈,
- [0401] d) 약 0.5w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 또는 약 1w/w(%)의 황산 라우릴 나트륨,
- [0402] e) 약 5w/w(%) 내지 약 15w/w(%), 또는 약 10w/w(%)의 크로스포비돈,
- [0403] f) 약 0.3w/w(%) 내지 약 0.7w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%)의 콜로이드성 이산화규소, 및
- [0404] g) 약 0.3w/w(%) 내지 약 0.7w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%)의 스테아르산마그네슘을 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있다.
- [0405] 또 다른 실시형태에서,
- [0406] a) 약 59w/w(%) 내지 약 61w/w(%)의 이브루티닙,
- [0407] b) 약 13w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 락토스,

- [0408] c) 약 13w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 미정질 셀룰로스,
- [0409] d) 약 4w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 크로스카르멜로스 나트륨,
- [0410] e) 약 5w/w(%) 내지 약 7w/w(%)의 황산 라우릴 나트륨,
- [0411] f) 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 콜로이드성 이산화규소, 및
- [0412] g) 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 스테아르산마그네슘을 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있다.
- [0413] 몇몇 실시형태에서, 정제의 전체 중량은 약 934mg이다.
- [0414] 또 다른 실시형태에서,
- [0415] a) 약 59w/w(%) 내지 약 61w/w(%)의 이브루티닙,
- [0416] b) 약 13w/w(%) 내지 약 14w/w(%)의 락토스,
- [0417] c) 약 13w/w(%) 내지 약 14w/w(%)의 미정질 셀룰로스,
- [0418] d) 약 2w/w(%) 내지 약 3w/w(%)의 크로스카르멜로스 나트륨(과립내),
- [0419] e) 약 0.8w/w(%) 내지 약 1.2w/w(%)의 하이드록시프로필 셀룰로스,
- [0420] f) 약 2w/w(%) 내지 약 3w/w(%)의 크로스카르멜로스 나트륨(과립외),
- [0421] g) 약 5.5w/w(%) 내지 약 6.5w/w(%)의 황산 라우릴 나트륨,
- [0422] h) 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 콜로이드성 이산화규소, 및
- [0423] i) 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 스테아르산마그네슘을 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있다.
- [0424] 몇몇 실시형태에서, 정제의 전체 중량은 약 934mg이다.
- [0425] 또 다른 실시형태에서,
- [0426] a) 약 69w/w(%) 내지 약 71w/w(%)의 이브루티닙,
- [0427] b) 약 8w/w(%) 내지 약 9w/w(%)의 락토스,
- [0428] c) 약 8w/w(%) 내지 약 9w/w(%)의 미정질 셀룰로스,
- [0429] d) 약 2.5w/w(%) 내지 약 3.5w/w(%)의 크로스카르멜로스 나트륨(과립내),
- [0430] e) 약 2.5w/w(%) 내지 약 3.5w/w(%)의 크로스카르멜로스 나트륨(과립외),
- [0431] g) 약 5.5w/w(%) 내지 약 6.5w/w(%)의 황산 라우릴 나트륨,
- [0432] h) 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 콜로이드성 이산화규소, 및
- [0433] i) 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 스테아르산마그네슘을 포함하는 고장입의 고체 정제 제제가 있다.
- [0434] 본 명세서에 기재된 정제의 몇몇 실시형태에서, 정제의 전체 중량은 약 50mg 내지 약 1.2g, 예컨대 약 50mg, 약 100mg, 약 200mg, 약 400mg, 약 600mg, 약 800mg, 또는 약 1.2g, 또는 값 중 임의의 2개 사이의 임의의 범위(중점 포함)의 양이다. 몇몇 실시형태에서, 정제의 전체 중량은 약 800mg이다.
- [0435] 본 명세서에 기재된 고장입의 고체 정제 제제의 몇몇 실시형태에서, 이브루티닙은 정제마다 약 35mg 내지 약 840mg, 예컨대 약 35mg, 약 70mg, 약 140mg, 약 280mg, 약 420mg, 약 560mg, 또는 약 840mg, 또는 값 중 임의의 2개 사이의 임의의 범위(중점 포함)의 양이다. 본 명세서에 기재된 고장입의 고체 정제 제제의 몇몇 실시형태에서, 이브루티닙은 약 560mg의 양이다. 본 명세서에 기재된 고장입의 고체 정제 제제의 몇몇 실시형태에서, 이브루티닙은 미분화 형태이다. 본 명세서에 기재된 고장입의 고체 정제 제제의 몇몇 실시형태에서, 제제는 1일 1회 투약에 사용된다. 본 명세서에 기재된 고장입의 고체 정제 제제의 몇몇 실시형태에서, 제제는 치료학적 유효량의 이브루티닙을 함유하는 경구 제형에 있다.
- [0436] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 고장입의 고체 정제 제제는 습식 과립화 방법을 포함하는 공정에 의해 제조된다.

- [0437] 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 질환을 치료하는 방법이 있다.
- [0438] 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 자가면역 질환을 치료하는 방법이 있다. 몇몇 실시형태에서, 자가면역 질환은 류마티스성 관절염 또는 루푸스이다. 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 류마티스성 관절염을 치료하는 방법이 있다. 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 루푸스를 치료하는 방법이 있다.
- [0439] 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 이종면역 질환을 치료하는 방법이 있다.
- [0440] 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 있다. 몇몇 실시형태에서, 암은 B 세포 증식성 장애이다. 몇몇 실시형태에서, 암은 B 세포 증식성 장애이고, B 세포 증식성 장애는 미만성 거대 B 세포 림프종, 소포성 림프종 또는 만성 림프구성 백혈병이다. 몇몇 실시형태에서, 암은 B 세포 증식성 장애이고, B 세포 증식성 장애는 미만성 거대 B 세포 림프종이다. 몇몇 실시형태에서, 암은 B 세포 증식성 장애이고, B 세포 증식성 장애는 소포성 림프종이다.
- [0441] 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 있고, 암은 B 세포 악성종양이다. 몇몇 실시형태에서, 암은 B 세포 악성종양이고, B 세포 악성종양은 만성 림프구성 백혈병(CLL)/소형 림프구성 림프종(SLL), 외투 세포 림프종(MCL), 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL) 및 다발성 골수종으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 암은 B 세포 악성종양이고, B 세포 악성종양은 만성 림프구성 백혈병(CLL)/소형 림프구성 림프종(SLL)이다. 몇몇 실시형태에서, 암은 B 세포 악성종양이고, B 세포 악성종양은 외투 세포 림프종(MCL)이다. 몇몇 실시형태에서, 암은 B 세포 악성종양이고, B 세포 악성종양은 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)이다. 몇몇 실시형태에서, 암은 B 세포 악성종양이고, B 세포 악성종양은 다발성 골수종이다.
- [0442] 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 있고, 암은 림프종, 백혈병 또는 고형 종양이다. 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 있고, 암은 림프종이다. 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 있고, 암은 백혈병이다. 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 있고, 암은 고형 종양이다.
- [0443] 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 있고, 암은 미만성 거대 B 세포 림프종, 소포성 림프종, 만성 림프구성 림프종, 만성 림프구성 백혈병, B 세포 전림프구성 백혈병, 림프형질세포성 림프종/발덴스트롬 거대글로블린혈증, 비장 변연부 림프종, 혈장 세포 골수종, 형질세포종, 결절외성 변연부 B 세포 림프종, 결절성 변연부 B 세포 림프종, 외투 세포 림프종, 종격(흉선) 대형 B 세포 림프종, 혈관내 대형 B 세포 림프종, 원발성 삼출 림프종, 버킷 림프종/백혈병 또는 림프종양 육아종증이다. 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 있고, 암은 미만성 거대 B 세포 림프종이다. 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 있고, 암은 소포성 림프종이다. 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 있고, 암은 만성 림프구성 림프종이다. 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 있고, 암은 만성 림프구성 백혈병이다. 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는

단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 있고, 암은 B 세포 전립프구성 백혈병이다. 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 있고, 암은 림프형질세포성 림프종/발덴스트롬 거대글로불린혈증이다. 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 있고, 암은 비장 변연부 림프종이다. 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 있고, 암은 혈장 세포 골수종이다. 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 있고, 암은 형질세포종이다. 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 있고, 암은 결절외성 변연부 B 세포 림프종이다. 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 있고, 암은 결절성 변연부 B 세포 림프종이다. 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 있고, 암은 외투 세포 림프종이다. 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 있고, 암은 종격(흉선) 대형 B 세포 림프종이다. 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 있고, 암은 혈관내 대형 B 세포 림프종이다. 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 있고, 암은 원발성 삼출 림프종이다. 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 있고, 암은 버킷 림프종/백혈병이다. 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 있고, 암은 림프종양 육아종증이다.

[0444]

몇몇 실시형태에서, 상기 조성물은 육종 또는 암종의 치료에서 사용하기 위한 것이다. 몇몇 실시형태에서, 상기 조성물은 육종의 치료에서 사용하기 위한 것이다. 몇몇 실시형태에서, 상기 조성물은 암종의 치료에서 사용하기 위한 것이다. 몇몇 실시형태에서, 육종은 포상형 횡문근육종; 포상 연부 육종; 범랑질아세포종; 혈관육종; 연골육종; 척색종; 연조직의 투명 세포 육종; 탈분화 지방육종; 유근종; 결체조직 작은 원형 세포 종양; 배아형 횡문근육종; 유사피 섬유육종; 유사피 혈관내피종; 유사피 육종; 감각신경모세포종; 유잉 육종; 신장의 횡문양 종양; 골격의 점액양 연골육종; 골격의 골육종; 섬유육종; 거대 세포 종양; 혈관주위세포종; 유아형 섬유육종; 염증성 근섬유모세포 종양; 카포시 육종; 골의 평활근육종; 지방육종; 골의 지방육종; 악성 섬유 조직구종(malignant fibrous histiocytoma; MFH); 골의 악성 섬유 조직구종(MFH); 악성 간엽세포종; 악성 말초 신경초종양; 간엽성 연골육종; 점액섬유육종; 점액양 지방육종; 점액염증성 섬유아세포 육종; 혈관주위 상피 세포 분화를 가지는 신생물; 골육종; 방골성 골육종; 혈관주위 상피 세포 분화를 가지는 신생물; 골막 골육종; 다형성 지방육종; 다형성 횡문근육종; PNET/골격외 유잉 종양; 횡문근육종; 원형 세포 지방육종; 소세포 골육종; 악성 고립의 섬유성 종양; 활막 육종; 말초혈관확장 골육종으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 암종은 선암, 편평 세포 암종, 선편평상피 암종, 역성형 암종, 대세포 암종, 또는 소세포 암종으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 고형 종양은 항문암; 충수암; 담관암(즉, 담관암종); 방광암; 뇌종양; 유방암; HER2 증폭 유방암; 자궁경부암; 결장암; 원발성 불명 암(CUP); 식도암; 눈암; 나팔관암; 신장암; 신세포 암종; 간암; 폐암; 수모세포종; 흑색종; 경구암; 난소암; 췌장암; 췌관암; 부갑상선 질환; 음경암; 뇌하수체 종양; 전립선암; 직장암; 피부암; 위암; 고환암; 목암; 갑상선암; 자궁암; 질암; 또는 외음부암으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 암종은 유방암이다. 몇몇 실시형태에서, 유방암은 침윤성 유관 암종, 유관 상피 암종, 침윤성 소엽 암종 또는 소엽 상피 암종이다. 몇몇 실시형태에서, 암종은 췌장암이다. 몇몇 실시형태에서, 췌장암은 선암 또는 도세포 암종이다. 몇몇 실시형태에서, 암종은 결장직장암이다. 몇몇 실시형태에서, 결장직장 암은 선암이다. 몇몇 실시형태에서, 고형 종양은 결장 폴립이다. 몇몇 실시형태에서, 결장 폴립은 가족성 선종성 용종증과 연관된다. 몇몇 실시형태에서, 암종은 방광암이다. 몇몇 실시형태에서, 방광암은 이행 세포 방광암, 편평 세포 방광암 또는 선암이다. 몇몇 실시형태에서, 암종은 폐암이다. 몇몇 실시형태에서, 폐암은 비소세포 폐암이다. 몇몇 실시형태에서, 비소세포 폐암은 선암, 편평 세포 폐암종 또는 대세포 폐암종이다. 몇몇 실시형태에서, 비소세포 폐



암은 대세포 폐암이다. 몇몇 실시형태에서, 폐암은 소세포 폐암이다. 몇몇 실시형태에서, 암종은 전립선암이다. 몇몇 실시형태에서, 전립선암은 선암 또는 소세포 암종이다. 몇몇 실시형태에서, 암종은 난소암이다. 몇몇 실시형태에서, 난소암은 상피성 난소암이다. 몇몇 실시형태에서, 암종은 담관암이다. 몇몇 실시형태에서, 담관암은 근위 담관암종 또는 원위 담관암종이다.

[0445] 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 비만세포증을 치료하는 방법이 있다.

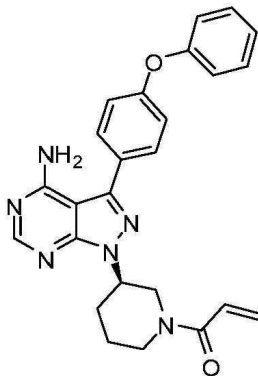
[0446] 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 골다공증 또는 골 재흡수 장애를 치료하는 방법이 있다. 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 골다공증을 치료하는 방법이 있다. 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 골 재흡수 장애를 치료하는 방법이 있다.

[0447] 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 염증성 질환 또는 병태를 치료하는 방법이 있다.

[0448] 또 다른 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 요하는 환자에서 루푸스를 치료하는 방법이 있다.

[0449] 또 다른 양태에서, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 제조하는 방법이 있고, 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함한다.

[0450] 또 다른 양태에서, 이브루티닙을 포함하는 약제학적 조성물을 제조하는 방법이 있고, 이브루티닙은 하기 화합물 1의 구조를 가지는 화합물이고,



화합물 1

[0451]

[0452] 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함하고; 약제학적 조성물은 적어도 50w/w(%)의 이브루티닙을 포함한다.

[0453] 또 다른 실시형태에서, 이브루티닙을 포함하는 약제학적 조성물을 제조하는 방법이 있고, 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함하고, 약제학적 조성물은 약 30w/w(%) 내지 약 90w/w(%)의 이브루티닙을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 이브루티닙을 포함하는 약제학적 조성물을 제조하는 방법이 있고, 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함하고, 약제학적 조성물은 약 40w/w(%) 내지 약 90w/w(%)의 이브루티닙을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 이브루티닙을 포함하는 약제학적 조성물을 제조하는 방법이 있고, 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함하고, 약제학적 조성물은 약 50w/w(%) 내지 약 90w/w(%)의 이브루티닙을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 이브루티닙을 포함하는 약제학적 조성물을 제조하는 방법이 있고, 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함하고, 약제학적 조성물은 약 40w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 이브루티닙을 포함하는 약제학적 조성물을 제조하는 방법이 있고, 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함하고, 약제학적 조성물은 약 50w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 이브루티닙을 포함하는 약제학적 조성물을 제조하는 방법이 있고, 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함하고, 약제학적 조성물은 약 60w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 이브루티닙을 포함하는 약제학적 조성물을 제조하는 방법이 있고, 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함하고, 약제학적 조성물은 약 50w/w(%) 내지 약 75w/w(%)의 이브루티닙을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 이브루티닙을 포함하는 약제학적 조성물을 제조하는 방법이 있고, 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함하고, 약제학적 조성물은 약 60w/w(%) 내지 약 75w/w(%)의





서, 적어도 하나의 부형제는 회석제이다. 몇몇 실시형태에서, 회석제는 락토스, 수크로스, 텍스트로스, 텍스트레이트, 말토텍스트린, 만니톨, 자일리톨, 소르비톨, 사이클로덱스트린, 인산칼슘, 황산칼슘, 전분, 변형 전분, 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 마이크로셀룰로스 및 탈크로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 회석제는 셀룰로스이다. 몇몇 실시형태에서, 회석제는 락토스이고; 락토스는 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 회석제는 락토스이고; 락토스는 약 8.5w/w(%) 또는 약 14w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 회석제는 미정질 셀룰로스이다. 몇몇 실시형태에서, 회석제는 미정질 셀룰로스이고, 미정질 셀룰로스는 약 1w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 1w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 회석제는 미정질 셀룰로스이고, 미정질 셀룰로스는 약 1w/w(%) 내지 약 6w/w(%) 또는 약 8.5w/w(%) 또는 약 14w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 회석제는 락토스 및 미정질 셀룰로스를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 락토스는 약 10w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양으로 존재하고, 미정질 셀룰로스는 약 1w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 락토스는 약 14w/w(%)의 양으로 존재하고, 미정질 셀룰로스는 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 봉해제이다. 몇몇 실시형태에서, 봉해제는 천연 전분, 전호화 전분, 나트륨 전분, 메틸결정질 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 크로스카르멜로스, 크로스카르멜로스 나트륨, 가교결합된 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 가교결합된 카복시메틸셀룰로스, 가교결합된 크로스카르멜로스, 가교결합된 전분, 예컨대 나트륨 전분 글라이콜레이트, 가교결합된 중합체, 예컨대 크로스포비돈, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 알긴산나트륨, 점토 및 검으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 봉해제는 크로스카르멜로스 나트륨이고; 크로스카르멜로스 나트륨은 약 0 내지 약 20w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 5w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 6w/w(%) 내지 약 8w/w(%), 약 4w/w(%) 내지 약 6w/w(%), 또는 약 2w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 결합제이다. 몇몇 실시형태에서, 결합제는 폴리비닐피롤리돈이다. 몇몇 실시형태에서, 폴리비닐피롤리돈은 약 0 내지 약 10w/w(%), 약 1 내지 약 5w/w(%), 또는 약 2w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 결합제는 하이드록시프로필 셀룰로스이고; 하이드록시프로필 셀룰로스는 약 0 내지 약 10w/w(%), 약 0 내지 약 5w/w(%), 약 0 내지 약 2w/w(%), 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.1w/w(%), 또는 약 0.1w/w(%) 내지 약 1w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 제제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨 및 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 계면활성제이다. 몇몇 실시형태에서, 계면활성제는 황산 라우릴 나트륨이다. 몇몇 실시형태에서, 계면활성제는 약 0 내지 약 10w/w(%), 약 0.5 내지 약 5w/w(%), 약 1 내지 약 4w/w(%), 약 4w/w(%) 내지 약 8w/w(%), 또는 약 5w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨이다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 유동화제이다. 몇몇 실시형태에서, 유동화제는 실리카(콜로이드성 이산화규소)이다. 몇몇 실시형태에서, 유동화제는 실리카(콜로이드성 이산화규소)이고, 실리카(콜로이드성 이산화규소)는 약 0 내지 약 5w/w(%), 0.1w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 활택제이다. 몇몇 실시형태에서, 활택제는 스테아르산마그네슘이다. 몇몇 실시형태에서, 활택제는 스테아르산마그네슘이고, 스테아르산마그네슘은 약 0.01w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 0.01w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 0.1w/w(%) 내지 약 0.7w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 부형제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함한다.

[0457] 제공된 또 다른 또 다른 실시형태에서, 적어도 50w/w(%)의 이브루티닙, 및 과립내 부형제 및 과립의 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제를 제조하는 방법이 있고; 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함하고, 과립내 부형제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨 및 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함하고, 과립외 부형제는 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함한다. 제공된 또 다른 또 다른 실시형태에서, 적어도 50w/w(%)의 이브루티닙을 포함하는 고장입의 고체 정제 제제를 제조하는 방법이 있고, 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함하고, 과립내 부형제는

[0458] 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 14w/w(%)의 양의 락토스;

[0459] 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양의 미정질 셀룰로스;

[0460] 약 0w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 또는 약 2w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 양의 크로스

카르멜로스 나트륨; 및

- [0461] 약 0w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.1w/w(%), 또는 약 0.1w/w(%) 내지 약 1w/w(%)의 양의 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함하고;
- [0462] 과립의 부형제는
- [0463] 약 0w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 또는 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨;
- [0464] 약 0w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 4w/w(%) 내지 약 8w/w(%), 또는 약 5w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨;
- [0465] 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 콜로이드성 이산화규소; 및
- [0466] 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0467] 제공된 또 다른 또 다른 실시형태에서, 적어도 50w/w(%)의 이브루티닙, 및 과립내 부형제 및 과립외 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제를 제조하는 방법이 있고; 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함하고, 과립내 부형제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 황산 라우릴 나트륨, 폴리비닐피롤리돈 및 크로스카르멜로스 나트륨을 포함하고, 과립외 부형제는 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함한다. 제공된 또 다른 또 다른 실시형태에서, 적어도 50w/w(%)의 이브루티닙을 포함하는 고장입의 고체 정제 제제를 제조하는 방법이 있고, 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함하고, 과립내 부형제는
- [0468] 약 10w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 12w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양의 락토스;
- [0469] 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 양의 미정질 셀룰로스;
- [0470] 약 0w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 3w/w(%)의 양의 폴리비닐피롤리돈;
- [0471] 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 또는 약 3w/w(%) 내지 약 7w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨; 및
- [0472] 약 0w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 약 0.5w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨을 포함하고;
- [0473] 과립외 부형제는
- [0474] 약 0w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 3w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨;
- [0475] 약 0w/w(%) 내지 약 10w/w(%) 또는 약 0w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨;
- [0476] 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 콜로이드성 이산화규소; 및
- [0477] 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0478] 제공된 또 다른 또 다른 실시형태에서, 약 50w/w(%) 내지 약 90w/w(%)의 이브루티닙, 및 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 유동화제 및 계면활성제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제를 제조하는 방법이 있다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 희석제이고, 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스, 수크로스, 텍스트로스, 텍스트레이트, 말토덱스트린, 만니톨, 자일리톨, 소르비톨, 사이클로덱스트린, 인산칼슘, 황산칼슘, 전분, 변형 전분, 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 마이크로셀룰로스 및 탈크로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 셀룰로스이다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스이고; 락토스는 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스이고; 락토스는 약 8.5w/w(%) 또는 약 14w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 미정질 셀룰로스이다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 미정질 셀룰로스이고, 미정질 셀룰로스는 약 1w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 1w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 미정질 셀룰로스이고, 미정질 셀룰로스는 약 1w/w(%) 내지 약 6w/w(%) 또는 약 8.5w/w(%) 또는 약 14w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스 및 미정

질 셀룰로스를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 락토스는 약 10w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양으로 존재하고, 미정질 셀룰로스는 약 1w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 락토스는 약 14w/w(%)의 양으로 존재하고, 미정질 셀룰로스는 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 봉해제이다. 몇몇 실시형태에서, 봉해제는 천연 전분, 전호화 전분, 나트륨 전분, 메틸결정질 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 크로스카르멜로스, 크로스카르멜로스 나트륨, 가교결합된 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 가교결합된 카복시메틸셀룰로스, 가교결합된 크로스카르멜로스, 가교결합된 전분, 예컨대 나트륨 전분 글라이콜레이트, 가교결합된 중합체, 예컨대 크로스포비돈, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 알긴산나트륨, 점토 및 검으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 봉해제는 크로스카르멜로스 나트륨이고; 크로스카르멜로스 나트륨은 약 0 내지 약 20w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 5w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 6w/w(%) 내지 약 8w/w(%), 약 4w/w(%) 내지 약 6w/w(%), 또는 약 2w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 결합제이다. 몇몇 실시형태에서, 결합제는 폴리비닐피롤리돈이다. 몇몇 실시형태에서, 폴리비닐피롤리돈은 약 0 내지 약 10w/w(%), 약 1 내지 약 5w/w(%), 또는 약 2w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 결합제는 하이드록시프로필 셀룰로스이고; 하이드록시프로필 셀룰로스는 약 0 내지 약 10w/w(%), 약 0 내지 약 5w/w(%), 약 0 내지 약 2w/w(%), 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.1w/w(%), 또는 약 0.1w/w(%) 내지 약 1w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 제제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨 및 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 계면활성제이다. 몇몇 실시형태에서, 계면활성제는 황산 라우릴 나트륨이다. 몇몇 실시형태에서, 계면활성제는 약 0 내지 약 10w/w(%), 약 0.5 내지 약 5w/w(%), 약 1 내지 약 4w/w(%), 약 4w/w(%) 내지 약 8w/w(%), 또는 약 5w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨이다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 유동화제이다. 몇몇 실시형태에서, 유동화제는 실리카(콜로이드성 이산화규소)이다. 몇몇 실시형태에서, 유동화제는 실리카(콜로이드성 이산화규소)이고, 실리카(콜로이드성 이산화규소)는 약 0 내지 약 5w/w(%), 0.1w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 활택제이다. 몇몇 실시형태에서, 활택제는 스테아르산마그네슘이다. 몇몇 실시형태에서, 활택제는 스테아르산마그네슘이고, 스테아르산마그네슘은 약 0.01w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 0.01w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 0.1w/w(%) 내지 약 0.7w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 부형제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함한다.

- [0479] 제공된 또 다른 또 다른 실시형태에서, 약 50w/w(%) 내지 약 90w/w(%)의 이브루티닙, 및 과립내 부형제 및 과립외 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제를 제조하는 방법이 있고; 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함하고, 과립내 부형제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨 및 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함하고, 과립외 부형제는 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함한다. 제공된 또 다른 또 다른 실시형태에서, 약 50w/w(%) 내지 약 90w/w(%)의 이브루티닙을 포함하는 고장입의 고체 정제 제제를 제조하는 방법이 있고; 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함하고, 과립내 부형제는
- [0480] 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 14w/w(%)의 양의 락토스;
- [0481] 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양의 미정질 셀룰로스;
- [0482] 약 0w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 또는 약 2w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨; 및
- [0483] 약 0w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.1w/w(%), 또는 약 0.1w/w(%) 내지 약 1w/w(%)의 양의 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함하고;
- [0484] 과립외 부형제는
- [0485] 약 0w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 또는 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨;
- [0486] 약 0w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 4w/w(%) 내지 약 8w/w(%), 또는 약 5w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨;



- [0487] 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 콜로이드성 이산화규소; 및
- [0488] 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0489] 제공된 또 다른 또 다른 실시형태에서, 약 50w/w(%) 내지 약 90w/w(%)의 이브루티닙, 및 과립내 부형제 및 과립외 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제를 제조하는 방법이 있고; 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함하고, 과립내 부형제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 황산 라우릴 나트륨, 폴리비닐피롤리돈 및 크로스카르멜로스 나트륨을 포함하고, 과립외 부형제는 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함한다. 제공된 또 다른 또 다른 실시형태에서, 약 50w/w(%) 내지 약 90w/w(%)의 이브루티닙을 포함하는 고장입의 고체 정제 제제를 제조하는 방법이 있고; 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함하고, 과립내 부형제는
- [0490] 약 10w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 12w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양의 락토스;
- [0491] 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 양의 미정질 셀룰로스;
- [0492] 약 0w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 3w/w(%)의 양의 폴리비닐피롤리돈;
- [0493] 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 또는 약 3w/w(%) 내지 약 7w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨; 및
- [0494] 약 0w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 약 0.5w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨을 포함하고;
- [0495] 과립외 부형제는
- [0496] 약 0w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 3w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨;
- [0497] 약 0w/w(%) 내지 약 10w/w(%) 또는 약 0w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨;
- [0498] 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 콜로이드성 이산화규소; 및
- [0499] 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0500] 제공된 또 다른 또 다른 실시형태에서, 약 50w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙, 및 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 유동화제 및 계면활성제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제를 제조하는 방법이 있고, 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 희석제이다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스, 수크로스, 텍스트로스, 텍스트레이트, 말토덱스트린, 만니톨, 자일리톨, 소르비톨, 사이클로덱스트린, 인산칼슘, 황산칼슘, 전분, 변형 전분, 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 마이크로셀룰로스 및 탈크로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 셀룰로스이다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스이고; 락토스는 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스이고; 락토스는 약 8.5w/w(%) 또는 약 14w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 미정질 셀룰로스이다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 미정질 셀룰로스이고, 미정질 셀룰로스는 약 1w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 1w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 미정질 셀룰로스이고, 미정질 셀룰로스는 약 1w/w(%) 내지 약 6w/w(%) 또는 약 8.5w/w(%) 또는 약 14w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스 및 미정질 셀룰로스를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 락토스는 약 10w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양으로 존재하고, 미정질 셀룰로스는 약 1w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 락토스는 약 14w/w(%)의 양으로 존재하고, 미정질 셀룰로스는 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 붕해제이다. 몇몇 실시형태에서, 붕해제는 천연 전분, 전호화 전분, 나트륨 전분, 메틸결정질 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 크로스카르멜로스, 크로스카르멜로스 나트륨, 가교결합된 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 가교결합된 카복시메틸셀룰로스, 가교결합된 크로스카르멜로스, 가교결합된 전분, 예컨대 나트륨 전분 글라이콜레이트, 가교결합된 중합체, 예컨대 크로스포비돈, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 알긴산나트륨, 점토 및 점으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 붕해제는 크로스카르멜로스 나트륨이고; 크로스카르멜로스 나트륨은 약 0 내지 약 20w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 5w/w(%) 내지 약



10w/w(%), 약 6w/w(%) 내지 약 8w/w(%), 약 4w/w(%) 내지 약 6w/w(%), 또는 약 2w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 결합제이다. 몇몇 실시형태에서, 결합제는 폴리비닐피롤리돈이다. 몇몇 실시형태에서, 폴리비닐피롤리돈은 약 0 내지 약 10w/w(%), 약 1 내지 약 5w/w(%), 또는 약 2w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 결합제는 하이드록시프로필 셀룰로스이고; 하이드록시프로필 셀룰로스는 약 0 내지 약 10w/w(%), 약 0 내지 약 5w/w(%), 약 0 내지 약 2w/w(%), 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.1w/w(%), 또는 약 0.1w/w(%) 내지 약 1w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 제제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨 및 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 계면활성제이다. 몇몇 실시형태에서, 계면활성제는 황산 라우릴 나트륨이다. 몇몇 실시형태에서, 계면활성제는 약 0 내지 약 10w/w(%), 약 0.5 내지 약 5w/w(%), 약 1 내지 약 4w/w(%), 약 4w/w(%) 내지 약 8w/w(%), 또는 약 5w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨이다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 유동화제이다. 몇몇 실시형태에서, 유동화제는 실리카(콜로이드성 이산화규소)이다. 몇몇 실시형태에서, 유동화제는 실리카(콜로이드성 이산화규소)이고, 실리카(콜로이드성 이산화규소)는 약 0 내지 약 5w/w(%), 0.1w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 활택제이다. 몇몇 실시형태에서, 활택제는 스테아르산마그네슘이다. 몇몇 실시형태에서, 활택제는 스테아르산마그네슘이고, 스테아르산마그네슘은 약 0.01w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 0.01w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 0.1w/w(%) 내지 약 0.7w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 부형제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함한다.

- [0501] 제공된 또 다른 또 다른 실시형태에서, 약 50w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙, 및 과립내 부형제 및 과립외 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제를 제조하는 방법이 있고, 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함하고, 과립내 부형제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨 및 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함하고, 과립외 부형제는 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함한다. 제공된 또 다른 또 다른 실시형태에서, 약 50w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙을 포함하는 고장입의 고체 정제 제제를 제조하는 방법이 있고, 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함하고, 과립내 부형제는
- [0502] 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 14w/w(%)의 양의 락토스;
- [0503] 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양의 미정질 셀룰로스;
- [0504] 약 0w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 또는 약 2w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨; 및
- [0505] 약 0w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.1w/w(%), 또는 약 0.1w/w(%) 내지 약 1w/w(%)의 양의 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함하고;
- [0506] 과립외 부형제는
- [0507] 약 0w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 또는 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨;
- [0508] 약 0w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 4w/w(%) 내지 약 8w/w(%), 또는 약 5w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨;
- [0509] 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 콜로이드성 이산화규소; 및
- [0510] 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0511] 제공된 또 다른 또 다른 실시형태에서, 약 50w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙, 및 과립내 부형제 및 과립외 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제를 제조하는 방법이 있고, 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함하고, 과립내 부형제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 황산 라우릴 나트륨, 폴리비닐피롤리돈 및 크로스카르멜로스 나트륨을 포함하고, 과립외 부형제는 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및

스테아르산마그네슘을 포함한다. 제공된 또 다른 또 다른 실시형태에서, 약 50w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙을 포함하는 고장입의 고체 정제 제제를 제조하는 방법이 있고, 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함하고, 과립내 부형제는

- [0512] 약 10w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 12w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양의 락토스;
- [0513] 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 양의 미정질 셀룰로스;
- [0514] 약 0w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 3w/w(%)의 양의 폴리비닐피롤리돈;
- [0515] 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 또는 약 3w/w(%) 내지 약 7w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨; 및
- [0516] 약 0w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 약 0.5w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨을 포함하고;
- [0517] 과립외 부형제는
- [0518] 약 0w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 3w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨;
- [0519] 약 0w/w(%) 내지 약 10w/w(%) 또는 약 0w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨;
- [0520] 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 콜로이드성 이산화규소; 및
- [0521] 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0522] 제공된 또 다른 또 다른 실시형태에서, 약 60w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙, 및 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 유동화제 및 계면활성제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제를 제조하는 방법이 있고, 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 희석제이다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스, 수크로스, 텍스트로스, 텍스트레이트, 말토덱스트린, 만니톨, 자일리톨, 소르비톨, 사이클로덱스트린, 인산칼슘, 황산칼슘, 전분, 변형 전분, 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 마이크로셀룰로스 및 탈크로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 셀룰로스이다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스이고; 락토스는 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스이고; 락토스는 약 8.5w/w(%) 또는 약 14w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 미정질 셀룰로스이다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 미정질 셀룰로스이고, 미정질 셀룰로스는 약 1w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 1w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 미정질 셀룰로스이고, 미정질 셀룰로스는 약 1w/w(%) 내지 약 6w/w(%) 또는 약 8.5w/w(%) 또는 약 14w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스 및 미정질 셀룰로스를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 락토스는 약 10w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양으로 존재하고, 미정질 셀룰로스는 약 1w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 락토스는 약 14w/w(%)의 양으로 존재하고, 미정질 셀룰로스는 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 붕해제이다. 몇몇 실시형태에서, 붕해제는 천연 전분, 전호화 전분, 나트륨 전분, 메틸결정질 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 크로스카르멜로스, 크로스카르멜로스 나트륨, 가교결합된 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 가교결합된 카복시메틸셀룰로스, 가교결합된 크로스카르멜로스, 가교결합된 전분, 예컨대 나트륨 전분 글라이콜레이트, 가교결합된 중합체, 예컨대 크로스포비돈, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 알긴산나트륨, 점토 및 검으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 붕해제는 크로스카르멜로스 나트륨이고; 크로스카르멜로스 나트륨은 약 0 내지 약 20w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 5w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 6w/w(%) 내지 약 8w/w(%), 약 4w/w(%) 내지 약 6w/w(%), 또는 약 2w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 결합제이다. 몇몇 실시형태에서, 결합제는 폴리비닐피롤리돈이다. 몇몇 실시형태에서, 폴리비닐피롤리돈은 약 0 내지 약 10w/w(%), 약 1 내지 약 5w/w(%), 또는 약 2w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 결합제는 하이드록시프로필 셀룰로스이고; 하이드록시프로필 셀룰로스는 약 0 내지 약 10w/w(%), 약 0 내지 약 5w/w(%), 약 0 내지 약 2w/w(%), 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.1w/w(%), 또는 약 0.1w/w(%) 내지 약 1w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 제제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨 및 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 계면활성제이다. 몇몇 실시형태에서, 계면활성제는 황산 라우릴 나트륨이다. 몇몇 실시형태에서, 계면활성제는 약 0 내지 약 10w/w(%), 약 0.5 내지 약 5w/w(%), 약 1 내지 약 4w/w(%), 약 4w/w(%) 내지 약

8w/w(%), 또는 약 5w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨이다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 유동화제이다. 몇몇 실시형태에서, 유동화제는 실리카(콜로이드성 이산화규소)이다. 몇몇 실시형태에서, 유동화제는 실리카(콜로이드성 이산화규소)이고, 실리카(콜로이드성 이산화규소)는 약 0 내지 약 5w/w(%), 0.1w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 활택제이다. 몇몇 실시형태에서, 활택제는 스테아르산마그네슘이다. 몇몇 실시형태에서, 활택제는 스테아르산마그네슘이고, 스테아르산마그네슘은 약 0.01w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 0.01w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 0.1w/w(%) 내지 약 0.7w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 부형제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함한다.

- [0523] 제공된 또 다른 또 다른 실시형태에서, 약 60w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙, 및 과립내 부형제 및 과립외 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제를 제조하는 방법이 있고, 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함하고, 과립내 부형제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨 및 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함하고, 과립외 부형제는 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함한다. 제공된 또 다른 또 다른 실시형태에서, 약 60w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙을 포함하는 고장입의 고체 정제 제제를 제조하는 방법이 있고, 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함하고, 과립내 부형제는
- [0524] 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 14w/w(%)의 양의 락토스;
- [0525] 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양의 미정질 셀룰로스;
- [0526] 약 0w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 또는 약 2w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨; 및
- [0527] 약 0w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.1w/w(%), 또는 약 0.1w/w(%) 내지 약 1w/w(%)의 양의 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함하고;
- [0528] 과립외 부형제는
- [0529] 약 0w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 또는 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨;
- [0530] 약 0w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 4w/w(%) 내지 약 8w/w(%), 또는 약 5w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨;
- [0531] 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 콜로이드성 이산화규소; 및
- [0532] 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0533] 제공된 또 다른 또 다른 실시형태에서, 약 60w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙, 및 과립내 부형제 및 과립외 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제를 제조하는 방법이 있고, 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함하고, 과립내 부형제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 황산 라우릴 나트륨, 폴리비닐피롤리돈 및 크로스카르멜로스 나트륨을 포함하고, 과립외 부형제는 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함한다. 제공된 또 다른 또 다른 실시형태에서, 약 60w/w(%) 내지 약 80w/w(%)의 이브루티닙을 포함하는 고장입의 고체 정제 제제를 제조하는 방법이 있고, 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함하고, 과립내 부형제는
- [0534] 약 10w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 12w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양의 락토스;
- [0535] 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 양의 미정질 셀룰로스;
- [0536] 약 0w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 3w/w(%)의 양의 폴리비닐피롤리돈;
- [0537] 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 또는 약 3w/w(%) 내지 약 7w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨; 및

- [0538] 약 0w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 약 0.5w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨을 포함하고;
- [0539] 과립외 부형제는
- [0540] 약 0w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 3w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨;
- [0541] 약 0w/w(%) 내지 약 10w/w(%) 또는 약 0w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨;
- [0542] 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 콜로이드성 이산화규소; 및
- [0543] 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0544] 제공된 또 다른 또 다른 실시형태에서, 약 60w/w(%) 내지 약 75w/w(%)의 이브루티닙, 및 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 유동화제 및 계면활성제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제를 제조하는 방법이 있고, 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 희석제이다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스, 수크로스, 텍스트로스, 텍스트레이트, 말토텍스트린, 만니톨, 자일리톨, 소르비톨, 사이클로텍스트린, 인산칼슘, 황산칼슘, 전분, 변형 전분, 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 마이크로셀룰로스 및 탈크로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 셀룰로스이다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스이고; 락토스는 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스이고; 락토스는 약 8.5w/w(%) 또는 약 14w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 미정질 셀룰로스이다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 미정질 셀룰로스이고, 미정질 셀룰로스는 약 1w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 1w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 미정질 셀룰로스이고, 미정질 셀룰로스는 약 1w/w(%) 내지 약 6w/w(%) 또는 약 8.5w/w(%) 또는 약 14w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 희석제는 락토스 및 미정질 셀룰로스를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 락토스는 약 10w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양으로 존재하고, 미정질 셀룰로스는 약 1w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 락토스는 약 14w/w(%)의 양으로 존재하고, 미정질 셀룰로스는 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 붕해제이다. 몇몇 실시형태에서, 붕해제는 천연 전분, 전호화 전분, 나트륨 전분, 메틸결정질 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 크로스카르멜로스, 크로스카르멜로스 나트륨, 가교결합된 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 가교결합된 카복시메틸셀룰로스, 가교결합된 크로스카르멜로스, 가교결합된 전분, 예컨대 나트륨 전분 글라이콜레이트, 가교결합된 중합체, 예컨대 크로스포비돈, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 알긴산나트륨, 점토 및 검으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 붕해제는 크로스카르멜로스 나트륨이고; 크로스카르멜로스 나트륨은 약 0 내지 약 20w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 5w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 6w/w(%) 내지 약 8w/w(%), 약 4w/w(%) 내지 약 6w/w(%), 또는 약 2w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 결합제이다. 몇몇 실시형태에서, 결합제는 폴리비닐피롤리돈이다. 몇몇 실시형태에서, 폴리비닐피롤리돈은 약 0 내지 약 10w/w(%), 약 1 내지 약 5w/w(%), 또는 약 2w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 결합제는 하이드록시프로필 셀룰로스이고; 하이드록시프로필 셀룰로스는 약 0 내지 약 10w/w(%), 약 0 내지 약 5w/w(%), 약 0 내지 약 2w/w(%), 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.1w/w(%), 또는 약 0.1w/w(%) 내지 약 1w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 제제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨 및 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 계면활성제이다. 몇몇 실시형태에서, 계면활성제는 황산 라우릴 나트륨이다. 몇몇 실시형태에서, 계면활성제는 약 0 내지 약 10w/w(%), 약 0.5 내지 약 5w/w(%), 약 1 내지 약 4w/w(%), 약 4w/w(%) 내지 약 8w/w(%), 또는 약 5w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨이다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 유동화제이다. 몇몇 실시형태에서, 유동화제는 실리카(콜로이드성 이산화규소)이다. 몇몇 실시형태에서, 유동화제는 실리카(콜로이드성 이산화규소)이고, 실리카(콜로이드성 이산화규소)는 약 0 내지 약 5w/w(%), 0.1w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 부형제는 활택제이다. 몇몇 실시형태에서, 활택제는 스테아르산마그네슘이다. 몇몇 실시형태에서, 활택제는 스테아르산마그네슘이고, 스테아르산마그네슘은 약 0.01w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 0.01w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 0.1w/w(%) 내지 약 0.7w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양으로 존재한다. 몇몇 실시형태에서, 부형제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함한다.

- [0545] 제공된 또 다른 또 다른 실시형태에서, 약 60w/w(%) 내지 약 75w/w(%)의 이브루티닙, 및 과립내 부형제 및 과립외 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제를 제조하는 방법이 있고; 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함하고, 과립내 부형제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨 및 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함하고; 과립외 부형제는 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함한다. 제공된 또 다른 또 다른 실시형태에서, 약 60w/w(%) 내지 약 75w/w(%)의 이브루티닙을 포함하는 고장입의 고체 정제 제제를 제조하는 방법이 있고, 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함하고, 과립내 부형제는
- [0546] 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 14w/w(%)의 양의 락토스;
- [0547] 약 5w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 약 8w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 8w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양의 미정질 셀룰로스;
- [0548] 약 0w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 또는 약 2w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨; 및
- [0549] 약 0w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.1w/w(%), 또는 약 0.1w/w(%) 내지 약 1w/w(%)의 양의 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함하고;
- [0550] 과립외 부형제는
- [0551] 약 0w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 또는 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨;
- [0552] 약 0w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 4w/w(%) 내지 약 8w/w(%), 또는 약 5w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨;
- [0553] 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 콜로이드성 이산화규소; 및
- [0554] 약 0.1w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0555] 제공된 또 다른 또 다른 실시형태에서, 약 60w/w(%) 내지 약 75w/w(%)의 이브루티닙, 및 과립내 부형제 및 과립외 부형제를 포함하는 고장입의 고체 정제 제제를 제조하는 방법이 있고; 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함하고, 과립내 부형제는 락토스, 미정질 셀룰로스, 황산 라우릴 나트륨, 폴리비닐피롤리돈 및 크로스카르멜로스 나트륨을 포함하고, 과립외 부형제는 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함한다. 제공된 또 다른 또 다른 실시형태에서, 약 60w/w(%) 내지 약 75w/w(%)의 이브루티닙을 포함하는 고장입의 고체 정제 제제를 제조하는 방법이 있고; 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함하고, 과립내 부형제는
- [0556] 약 10w/w(%) 내지 약 20w/w(%), 또는 약 12w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 양의 락토스;
- [0557] 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 양의 미정질 셀룰로스;
- [0558] 약 0w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 3w/w(%)의 양의 폴리비닐피롤리돈;
- [0559] 약 1w/w(%) 내지 약 10w/w(%), 또는 약 3w/w(%) 내지 약 7w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨; 및
- [0560] 약 0w/w(%) 내지 약 2w/w(%), 약 0.5w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨을 포함하고;
- [0561] 과립외 부형제는
- [0562] 약 0w/w(%) 내지 약 5w/w(%), 약 1w/w(%) 내지 약 3w/w(%)의 양의 크로스카르멜로스 나트륨;
- [0563] 약 0w/w(%) 내지 약 10w/w(%) 또는 약 0w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 양의 황산 라우릴 나트륨;
- [0564] 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 콜로이드성 이산화규소; 및
- [0565] 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.8w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 양의 스테아르산마그네슘을 포함한다.



- [0566] 제공된 또 다른 또 다른 실시형태에서, 고장입의 이브루티닙을 포함하는 고체 정제 제제를 제조하는 방법이 있고, 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함하고, 제제는
- [0567] a) 약 69w/w(%) 내지 약 71w/w(%)의 이브루티닙,
- [0568] b) 약 13w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 락토스,
- [0569] c) 약 2w/w(%) 내지 약 5w/w(%)의 미정질 셀룰로스,
- [0570] d) 약 1w/w(%) 내지 약 3w/w(%)의 폴리비닐피롤리돈,
- [0571] e) 약 6w/w(%) 내지 약 8w/w(%)의 크로스카르멜로스 나트륨,
- [0572] f) 약 1w/w(%) 내지 약 4w/w(%)의 황산 라우릴 나트륨,
- [0573] g) 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 콜로이드성 이산화규소, 및
- [0574] h) 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0575] 제공된 또 다른 또 다른 실시형태에서, 고장입의 이브루티닙을 포함하는 고체 정제 제제를 제조하는 방법이 있고, 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함하고, 제제는
- [0576] a) 약 70w/w(%)의 이브루티닙,
- [0577] b) 약 14w/w(%)의 락토스,
- [0578] c) 약 5w/w(%)의 미정질 셀룰로스,
- [0579] d) 약 2w/w(%)의 폴리비닐피롤리돈,
- [0580] e) 약 7w/w(%)의 크로스카르멜로스 나트륨,
- [0581] f) 약 1w/w(%)의 황산 라우릴 나트륨,
- [0582] g) 약 0.5w/w(%)의 콜로이드성 이산화규소, 및
- [0583] h) 약 0.5w/w(%)의 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0584] 제공된 또 다른 또 다른 실시형태에서, 고장입의 이브루티닙을 포함하는 고체 정제 제제를 제조하는 방법이 있고, 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함하고, 제제는
- [0585] a) 약 70w/w(%)의 이브루티닙,
- [0586] b) 약 14w/w(%)의 락토스,
- [0587] c) 약 2w/w(%)의 미정질 셀룰로스,
- [0588] d) 약 2w/w(%)의 폴리비닐피롤리돈,
- [0589] e) 약 7w/w(%)의 크로스카르멜로스 나트륨,
- [0590] f) 약 4w/w(%)의 황산 라우릴 나트륨,
- [0591] g) 약 0.5w/w(%)의 콜로이드성 이산화규소, 및
- [0592] h) 약 0.5w/w(%)의 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0593] 제공된 또 다른 또 다른 실시형태에서, 고장입의 이브루티닙을 포함하는 고체 정제 제제를 제조하는 방법이 있고, 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함하고, 제제는
- [0594] a) 약 65w/w(%) 내지 약 75w/w(%), 또는 약 70w/w(%)의 이브루티닙,
- [0595] b) 약 14w/w(%) 내지 약 18w/w(%), 또는 약 16w/w(%)의 락토스 1수화물,
- [0596] c) 약 1w/w(%) 내지 약 3w/w(%), 또는 약 2w/w(%)의 폴리비닐피롤리돈,
- [0597] d) 약 0.5w/w(%) 내지 약 1.5w/w(%), 또는 약 1w/w(%)의 황산 라우릴 나트륨,
- [0598] e) 약 5w/w(%) 내지 약 15w/w(%), 또는 약 10w/w(%)의 크로스포비돈,

- [0599] f) 약 0.3w/w(%) 내지 약 0.7w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%)의 콜로이드성 이산화규소, 및
- [0600] g) 약 0.3w/w(%) 내지 약 0.7w/w(%), 또는 약 0.5w/w(%)의 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0601] 제공된 또 다른 또 다른 실시형태에서, 고장입의 이브루티닙을 포함하는 고체 정제 제제를 제조하는 방법이 있고, 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함하고, 제제는
- [0602] a) 약 59w/w(%) 내지 약 61w/w(%)의 이브루티닙,
- [0603] b) 약 13w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 락토스,
- [0604] c) 약 13w/w(%) 내지 약 15w/w(%)의 미정질 셀룰로스,
- [0605] d) 약 4w/w(%) 내지 약 6w/w(%)의 크로스카르멜로스 나트륨,
- [0606] e) 약 5w/w(%) 내지 약 7w/w(%)의 황산 라우릴 나트륨,
- [0607] f) 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 콜로이드성 이산화규소, 및
- [0608] g) 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0609] 몇몇 실시형태에서, 정제의 전체 중량은 약 934mg이다.
- [0610] 제공된 또 다른 또 다른 실시형태에서, 고장입의 이브루티닙을 포함하는 고체 정제 제제를 제조하는 방법이 있고, 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함하고, 제제는
- [0611] a) 약 59w/w(%) 내지 약 61w/w(%)의 이브루티닙,
- [0612] b) 약 13w/w(%) 내지 약 14w/w(%)의 락토스,
- [0613] c) 약 13w/w(%) 내지 약 14w/w(%)의 미정질 셀룰로스,
- [0614] d) 약 2w/w(%) 내지 약 3w/w(%)의 크로스카르멜로스 나트륨(과립내),
- [0615] e) 약 0.8w/w(%) 내지 약 1.2w/w(%)의 하이드록시프로필 셀룰로스,
- [0616] f) 약 2w/w(%) 내지 약 3w/w(%)의 크로스카르멜로스 나트륨(과립외),
- [0617] g) 약 5.5w/w(%) 내지 약 6.5w/w(%)의 황산 라우릴 나트륨,
- [0618] h) 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 콜로이드성 이산화규소, 및
- [0619] i) 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0620] 몇몇 실시형태에서, 정제의 전체 중량은 약 934mg이다.
- [0621] 제공된 또 다른 또 다른 실시형태에서, 고장입의 이브루티닙을 포함하는 고체 정제 제제를 제조하는 방법이 있고, 상기 방법은 습식 과립화 방법을 포함하고, 제제는
- [0622] a) 약 69w/w(%) 내지 약 71w/w(%)의 이브루티닙,
- [0623] b) 약 8w/w(%) 내지 약 9w/w(%)의 락토스,
- [0624] c) 약 8w/w(%) 내지 약 9w/w(%)의 미정질 셀룰로스,
- [0625] d) 약 2.5w/w(%) 내지 약 3.5w/w(%)의 크로스카르멜로스 나트륨(과립내),
- [0626] e) 약 2.5w/w(%) 내지 약 3.5w/w(%)의 크로스카르멜로스 나트륨(과립외),
- [0627] g) 약 5.5w/w(%) 내지 약 6.5w/w(%)의 황산 라우릴 나트륨,
- [0628] h) 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 콜로이드성 이산화규소, 및
- [0629] i) 약 0.4w/w(%) 내지 약 0.6w/w(%)의 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0630] 몇몇 실시형태에서, 정제의 전체 중량은 약 800mg이다.
- [0631] 본 명세서에 기재된 고장입의 이브루티닙을 포함하고 습식 과립화 방법을 이용하여 제조된 고체 정제 제제의 몇몇 실시형태에서, 이브루티닙은 약 560mg의 양이다. 본 명세서에 기재된 고장입의 이브루티닙을 포함하고 습식

과립화 방법을 이용하여 제조된 고체 정제 제제의 몇몇 실시형태에서, 이브루티닙은 미분화 형태이다. 본 명세서에 기재된 고장입의 이브루티닙을 포함하고 습식 과립화 방법을 이용하여 제조된 고체 정제 제제의 몇몇 실시형태에서, 제제는 1일 1회 투약에 사용된다. 본 명세서에 기재된 고장입의 이브루티닙을 포함하고 습식 과립화 방법을 이용하여 제조된 고체 정제 제제의 몇몇 실시형태에서, 제제는 치료학적 유효량의 이브루티닙을 함유하는 경구 제형이다.

[0632] 더구나, 화합물 1을 포함하는 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 임의의 적합한 제형, 예컨대 고체 경구 제형, 제어 방출 제제, 신속 용융 제제, 발포성 제제, 정제, 산제, 환제, 캡슐, 지연 방출 제제, 서방형 제제, 박동성 방출 제제, 멀티미립자 제제 및 혼합된 속방형 및 제어 방출 제제(이들로 제한되지는 않음)로 제제화될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 정제는 서방성을 위한 것이고, 점도 증가제, 예컨대 폴록사머 또는 글라이세릴 베헤네이트를 포함하지 않는다.

[0633] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 고체 제형은 정제, 예컨대 현탁 정제, 신속 용융 정제, 바이트 붕괴(bite-disintegration) 정제, 신속 붕괴 정제, 발포성 정제 또는 캡슐의 형태일 수 있다. 다른 실시형태에서, 약제학적 제제는 분말의 형태이다. 훨씬 다른 실시형태에서, 약제학적 제제는 정제, 예컨대 신속 용융 정제(이들로 제한되지는 않음)의 형태이다. 추가적으로, 본 명세서에 기재된 약제학적 제제는 단일 캡슐로서 또는 다중 캡슐 제형으로 투여될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 제제는 2개, 또는 3개 또는 4개의 정제로 투여된다.

[0634] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물은 벌크 블렌드 조성물을 형성하기 위해 화합물 1의 입자를 하나 이상의 약제학적 부형제와 혼합함으로써 제조된다. 이 벌크 블렌드 조성물을 균질하다고 말할 때, 화합물 1의 입자가 조성물에 걸쳐 균등하게 분포되어서, 조성물이 동등하게 효과적인 단위 제형, 예컨대 정제, 환제 및 캡슐로 용이하게 세부분할될 수 있다는 것을 의미한다. 개별 단위 투약량은 경구 섭취 시 또는 회식제와 접촉 시 붕괴하는 필름 코팅을 또한 포함할 수 있다.

[0635] 몇몇 실시형태에서, 습식 과립화 방법은 과립을 형성하기 위한 과립화 조건, 예컨대 고전단 과립화 조건 하에 과립화 액체, 예컨대 정제수에 의해 이브루티닙 및 과립내 부형제의 혼합물을 과립화하는 것을 포함한다.

[0636] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물 또는 제제는 (1) 이브루티닙과 과립내 부형제, 예컨대 필러, 결합제, 붕해제 및 계면활성제의 혼합; (2) 과립을 형성하기 위한 고전단 과립화 조건 하에 정제수 또는 수성 결합제 용액에 의한 이브루티닙 및 과립내 부형제의 혼합물의 과립화; (3) 건조된 과립을 형성하기 위한 과립의 건조; (4) 건조된 과립의 분쇄; (5) 과립의 부형제, 예컨대 필러, 붕해제, 계면활성제 및 활택제에 의한 분쇄된 과립의 블렌딩; 및 (6) 정제를 형성하기 위한 분쇄된 과립 및 과립의 부형제의 혼합물의 압축을 포함하는 방법에 의해 제조된다.

[0637] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제는 착향료, 감미료, 착색제, 향산화제, 보존제, 또는 하나 이상의 이들의 조합을 추가로 포함할 수 있다. 훨씬 다른 양태에서, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)]에 기재된 것과 같은 표준 코팅 절차를 이용하여, 필름 코팅은 화합물 1의 제제 주위에 제공된다. 일 실시형태에서, 화합물 1의 입자의 일부 또는 전부는 코팅된다. 또 다른 실시형태에서, 화합물 1의 입자의 일부 또는 전부는 마이크로캡슐화된다. 훨씬 또 다른 실시형태에서, 화합물 1의 입자는 마이크로캡슐화되지 않고 코팅되지 않는다.

[0638] 본 명세서에 기재된 조성물 또는 제제에서 사용하기에 적합한 향산화제는 예를 들어 뷰틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 나트륨 아스코르베이트 및 토코페롤 등을 포함한다.

[0639] 본 명세서에 기재된 고체 제형에서 사용되는 첨가제 사이에 상당한 중첩이 있는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 상기 기재된 첨가제는 본 명세서에 기재된 조성물 또는 제제에 포함될 수 있는 첨가제의 유형의 단지 예시로서 취해져야 하고, 이의 제한이 아니다. 이러한 첨가제의 양은 원하는 특정한 특성에 따라 당해 분야의 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0640] 압축 정제는 상기 기재된 제제의 벌크 블렌드를 압축함으로써 제조된 고체 제형이다. 다양한 실시형태에서, 입에서 용해하도록 설계된 압축 정제는 하나 이상의 착향료를 포함할 것이다. 다른 실시형태에서, 압축 정제는 최종 압축 정제를 둘러싼 필름을 포함할 것이다. 몇몇 실시형태에서, 필름 코팅은 제제로부터의 화합물 1의 지연 방출을 제공할 수 있다. 다른 실시형태에서, 필름 코팅(예를 들어, 오파드라이(등록상표) 코팅 또는 당 코팅)은 환자 순응도를 돕는다. 오파드라이(등록상표)를 포함하는 필름 코팅은 통상적으로 약 1% 내지 약 3%의 정제 중량의 범위이다. 다른 실시형태에서, 압축 정제는 하나 이상의 부형제를 포함한다.

- [0641] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물 또는 제제는 장용 코팅된 지연 방출 경구 제형으로서, 즉 위장관의 소장에서의 방출에 영향을 미치는 장용 코팅을 이용하는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 경구 제형으로서 제제화될 수 있다. 장용 코팅된 제형은, 활성 성분 및/또는 다른 조성물 성분(그 자체가 코팅 또는 비코팅됨)의 과립, 분말, 펠렛, 비드 또는 입자를 함유하는, 압축된 또는 성형된 또는 압출된 정제/물드(코팅 또는 비코팅됨)일 수 있다. 장용 코팅된 경구 제형은 또한, 고체 담체 또는 조성물(그 자체가 코팅 또는 비코팅됨)의 펠렛, 비드 또는 과립을 함유하는, 캡슐(코팅된 또는 비코팅됨)일 수 있다.
- [0642] 용어 "지연 방출"은, 본 명세서에 사용된 바대로, 지연 방출 변경이 없는 경우 달성되는 것에 더 먼, 장관에서의 약간 일반적으로 예측 가능한 위치에서의 방출이 달성될 수 있게 하는 방출을 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 방출의 지연을 위한 방법은 코팅이다. 임의의 코팅은, 전체 코팅이 약 5 미만의 pH에서 위액에서 용해되지 않고, 약 5 이상의 pH에서 용해하도록, 충분한 두께로 도포되어야 한다. pH 의존적 용해도 프로필을 나타내는 임의의 음이온성 중합체가, 하부 위장관으로의 전달을 달성하도록, 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물에서 장용 코팅으로서 사용될 수 있다는 것이 예상된다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체는 음이온성 카복실릭 중합체이다. 다른 실시형태에서, 이의 중합체 및 상용성 혼합물, 및 이의 특성 중 몇몇은 하기를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다:
- [0643] 셸락(Shellac)(곤충의 수지상 분비로부터 얻어진 정련된 생성물인, 정제된 lac라 또한 불림). 이 코팅은 7 초과 pH의 매질 중에 용해한다;
- [0644] 아크릴 중합체. 아크릴 중합체의 성능(주로 생물학적 유체 중의 이의 용해도)은 치환의 정도 및 유형에 기초하여 변할 수 있다. 적합한 아크릴 중합체의 예는 메타크릴산 공중합체 및 암모늄 메타크릴레이트 공중합체를 포함한다. 유드라짓(Eudragit) 시리즈 E, L, S, RL, RS 및 NE(Rohm Pharma)는 유기 용매, 수성 분산액 또는 건조 분말 중에 가용화된 채 이용 가능하다. 유드라짓 시리즈 RL, NE 및 RS는 위장관에서 불용성이지만 투과성이고 결장 표적화를 위해 사용된다. 유드라짓 시리즈 E는 위 중에 용해한다. 유드라짓 시리즈 L, L-30D 및 S는 위 중에 불용성이고 장 중에 용해한다;
- [0645] 셀룰로스 유도체. 적합한 셀룰로스 유도체의 예는 에틸 셀룰로스; 셀룰로스의 부분 아세테이트 에스터와 프탈산 무수물의 반응 혼합물이다. 성능은 치환의 정도 및 유형에 기초하여 변할 수 있다. 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP)는 6 초과 pH에서 용해한다. 아쿠아테릭(Aquateric)(FMC)은 수성 기반 시스템이고, 1 $\mu$ m 미만의 입자로 분무 건조된 CAP 유사라텍스이다. 아쿠아테릭에서의 다른 성분은 플루로닉(pluronic), 트윈(Tween) 및 아세틸화 모노글라이세라이드를 포함할 수 있다. 다른 적합한 셀룰로스 유도체는 셀룰로스 아세테이트 트라이멜리테이트(Eastman); 메틸셀룰로스(Pharmacoat, 메토셀); 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 프탈레이트(HPMCP); 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 숙시네이트(HPMCS); 및 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(예를 들어, AQOAT(Shin Etsu))를 포함한다. 성능은 치환의 정도 및 유형에 기초하여 변할 수 있다. 예를 들어, HPMCP, 예컨대 HP-50, HP-55, HP-55S, HP-55F 등급이 적합하다. 성능은 치환의 정도 및 유형에 기초하여 변할 수 있다. 예를 들어, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트의 적합한 등급은 AS-LG(LF)(pH 5에서 용해함), AS-MG(MF)(pH 5.5에서 용해함) 및 AS-HG(HF)(더 높은 pH에서 용해함)를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 이들 중합체는 과립으로서, 또는 수성 분산액을 위한 미세한 분말; 폴리 비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP)로서 제공된다. PVAP는 5 초과 pH에서 용해하고, 이것은 수증기 및 위액에 훨씬 덜 투과성이다.
- [0646] 몇몇 실시형태에서, 코팅은 가소제 및 가능하게는 당해 분야에 널리 공지된 다른 코팅 부형제, 예컨대 착색제, 탈크, 및/또는 스테아르산마그네슘을 함유할 수 있고 보통은 함유한다. 적합한 가소제는 트라이에틸 시트레이트(Citroflex 2), 트리아아세틴(글라이세릴 트리아아세테이트), 아세틸 트라이에틸 시트레이트(Citroflex A2), 카보왁스(Carbowax) 400(폴리에틸렌 글라이콜 400), 다이에틸 프탈레이트, 트라이뷰틸 시트레이트, 아세틸화 모노글라이세라이드, 글라이세롤, 지방산 에스터, 프로필렌 글라이콜 및 다이뷰틸 프탈레이트를 포함한다. 특히, 음이온성 카복실릭 아크릴 중합체는 보통 10 내지 25중량%의 가소제, 특히 다이뷰틸 프탈레이트, 폴리에틸렌 글라이콜, 트라이에틸 시트레이트 및 트리아아세틴을 포함할 것이다. 코팅을 도포하기 위해 종래의 코팅 기법, 예컨대 스프레이 또는 팬 코팅을 사용한다. 코팅 두께는, 장관에서의 국소 전달의 원하는 부위가 도달할 때까지, 경구 제형이 온전히 있도록 보장하기에 충분해야 한다.
- [0647] 착색제, 비점착제, 계면활성제, 소포제, 활택제(예를 들어, 카르누바 왁스 또는 PEG)는 코팅 재료를 가용화시키거나 분산시키고, 코팅 성능 및 코팅된 생성물을 개선하기 위해 가소제 이외에 코팅에 첨가될 수 있다.
- [0648] 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 1을 포함하는 제제는 박동성 제형을 사용하여 전달된다. 박동성 제형은 제어 지연 시간 후 미리 결정된 시점에 또는 특정한 부위에서 하나 이상의 속방형 펄스를 제공할 수 있



다. 많은 다른 유형의 제어 방출 시스템은 당해 분야의 당업자에게 공지되어 있고, 본 명세서에 기재된 제제와 사용하기에 적합하다. 이러한 전달 시스템의 예는 예를 들어 중합체 기반 시스템, 예컨대 폴리락트산 및 폴리글라이콜산, 폴리언하이드라이드 및 폴리카프로락톤; 스테롤, 예컨대 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스터 및 지방산, 또는 천연 지방, 예컨대 모노-, 다이- 및 트라이글라이세라이드를 포함하는 지방인 다공성 매트릭스, 비중합체 기반 시스템; 하이드로겔 방출 시스템; 실라스틱 시스템; 펩타이드 기반 시스템; 왁스 코팅, 생체분해성 제형, 종래의 결합제 등을 사용한 압축 정제를 포함한다. 예를 들어, 문헌[Lieberman et al., *Pharmaceutical Dosage Forms*, 2 Ed., Vol. 1, pp. 209-214 (1990); Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2<sup>nd</sup> Ed., pp. 751-753 (2002)]; 미국 특허 제4,327,725호, 제4,624,848호, 제4,968,509호, 제5,461,140호, 제5,456,923호, 제5,516,527호, 제5,622,721호, 제5,686,105호, 제5,700,410호, 제5,977,175호, 제6,465,014호 및 제6,932,983호(이들은 각각 구체적으로 참조문헌으로 포함됨)를 참조한다.

[0649] 몇몇 실시형태에서, 대상체에 대한 경구 투여를 위한 화합물 1의 입자 및 적어도 하나의 분산제 또는 현탁제를 포함하는 약제학적 제제가 제공된다. 제제는 현탁액을 위한 분말 및/또는 과립일 수 있고, 물과 혼합 시, 실질적으로 균일한 현탁액이 얻어진다.

[0650] 소정의 첨가제가 당해 분야에서의 다른 실행자에 의해 다르게 대개 분류되거나, 몇몇 다른 기능 중 임의에 대해 흔히 사용되므로, 본 명세서에 기재된 수성 분산액 또는 현탁액에서 사용되는 상기 기재된 첨가제 사이에 중첩이 있는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 상기 기재된 첨가제는 본 명세서에 기재된 제제에 포함될 수 있는 첨가제의 유형의 단지 예시로서 취해져야 하고, 이의 제한이 아니다. 이러한 첨가제의 양은 원하는 특정한 특성에 따라 당해 분야의 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

#### [0651] 투약 및 치료 섭생

[0652] 몇몇 실시형태에서, 포유류에게 투여되는 화합물 1의 양은 300mg/일 이상 내지 1000mg/일이다. 몇몇 실시형태에서, 포유류에게 투여되는 화합물 1의 양은 420mg/일 이상 내지 840mg/일이다. 몇몇 실시형태에서, 포유류에게 투여되는 화합물 1의 양은 약 420mg/일, 약 560mg/일 또는 약 840mg/일이다. 몇몇 실시형태에서, 포유류에게 투여되는 화합물 1의 양은 약 420mg/일이다. 몇몇 실시형태에서, 포유류에게 투여되는 화합물 1의 양은 약 560mg/일이다. 몇몇 실시형태에서, 화합물 1의 AUC<sub>0-24</sub>는 약 150 내지 약 3500ng\*h/ml이다. 몇몇 실시형태에서, 화합물 1의 AUC<sub>0-24</sub>는 약 500 내지 약 1100ng\*h/ml이다. 몇몇 실시형태에서, 화합물 1은 경구로 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 화합물 1은 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 화합물 1은 매일 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 화합물 1은 1일 1회 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 화합물 1은 격일로 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 화합물 1은 유지 치료이다.

[0653] 화합물 1은, 혈액학적 악성종양으로 진단된 대상체를 포함하는, Btk 또는 이의 동족체의 저해를 위한, 또는, 적어도 부분적으로, Btk 또는 이의 동족체의 저해로부터 이익을 얻을, 질환 또는 병태의 치료를 위한 약제의 제조에서 사용될 수 있다. 또한, 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에서 본 명세서에 기재된 임의의 질환 또는 병태를 치료하기 위한 방법은, 상기 대상체에 대한, 치료학적 유효량의, 화합물 1을 함유하는 약제학적 조성물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적으로 허용 가능한 N-옥사이드, 약제학적으로 활성 대사물질, 약제학적으로 허용 가능한 프로드럭, 또는 약제학적으로 허용 가능한 용매화물의 투여를 포함한다.

[0654] 화합물 1을 함유하는 조성물은 예방학적, 치료학적 또는 유지 치료를 위해 투여될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 화합물 1을 함유하는 조성물은 치료학적 분야에 투여된다(예를 들어, 혈액학적 악성종양으로 진단된 대상체에게 투여된다). 몇몇 실시형태에서, 화합물 1을 함유하는 조성물은 치료학적 분야에 투여된다(예를 들어, 혈액학적 악성종양에 감수성이거나 달리 이를 발생시킬 위험에 있는 대상체에게 투여된다). 몇몇 실시형태에서, 화합물 1을 함유하는 조성물은 유지 치료로서 관해에 있는 환자에게 투여된다.

[0655] 화합물 1의 양은 용도(예를 들어, 치료학적, 예방학적 또는 유지)에 따라 달라질 것이다. 화합물 1의 양은 질환 또는 병태의 중증도 및 과정, 이전의 치료, 환자의 건강 상태, 체중, 및 약물에 대한 반응, 및 주치의의 판단에 따라 달라질 것이다. 이것은 일상적 실험(용량 상승 임상 실험(이것으로 제한되지는 않음) 포함)에 의해 이러한 치료학적 유효량을 결정하기 위해 매우 당해 분야의 기술 내에 고려된다. 몇몇 실시형태에서, 화합물 1의 양은 300mg/일 이상 내지 1000mg/일(포함)이다. 몇몇 실시형태에서, 화합물 1의 양은 420mg/일 이상 내지 840mg/일(포함)이다. 몇몇 실시형태에서, 화합물 1의 양은 400mg/일 이상 내지 860mg/일(포함)이다. 몇몇 실시형태에서, 화합물 1의 양은 약 360mg/일이다. 몇몇 실시형태에서, 화합물 1의 양은 약 420mg/일이다. 몇몇 실시형태에서, 화합물 1의 양은 약 560mg/일이다. 몇몇 실시형태에서, 화합물 1의 양은 약 840mg/일이다. 몇몇 실시형태에서,



화합물 1의 양은 2mg/kg/일 이상 내지 13mg/kg/일(포함)이다. 몇몇 실시형태에서, 화합물 1의 양은 2.5mg/kg/일 이상 내지 8mg/kg/일(포함)이다. 몇몇 실시형태에서, 화합물 1의 양은 2.5mg/kg/일 이상 내지 6mg/kg/일(포함)이다. 몇몇 실시형태에서, 화합물 1의 양은 2.5mg/kg/일 이상 내지 4mg/kg/일(포함)이다. 몇몇 실시형태에서, 화합물 1의 양은 약 2.5mg/kg/일이다. 몇몇 실시형태에서, 화합물 1의 양은 약 8mg/kg/일이다.

[0656] 일 실시형태에서, 개에서의 140mg의 용량을 가지는 본 발명의 정제 제제는 약 260 내지 400ng/ml(공급됨), 및 약 300 내지 400ng/ml(공복)의  $C_{max}$ 를 생성한다. 또 다른 실시형태에서, 제제는 약 280 내지 380ng/ml(공급됨), 및 약 360 내지 380ng/ml(공복)의  $C_{max}$ 를 생성한다. 특정한 실시형태에서, 제제는 약 290ng/ml(공급됨), 및 약 370ng/ml(공복)의  $C_{max}$ 를 생성한다. 또 다른 특정한 실시형태에서, 제제는 약 370ng/ml(공급됨), 및 약 370ng/ml(공복)의  $C_{max}$ 를 생성한다. 일 실시형태에서, 제제는 습식 과립화 제제이다. 일 실시형태에서, 정제 제제는 제제 BK02, BK21A 또는 BK21B이다. 특정한 실시형태에서, 정제 제제는 제제 BK21A이다. 또 다른 특정한 실시형태에서, 정제 제제는 제제 BK21B이다. (표 1E 및 1F).

[0657] 일 실시형태에서, 개에서의 140mg의 용량을 가지는 본 발명의 정제 제제는 약 850 내지 1050ng\*h/ml(공급됨), 및 약 850 내지 1050ng\*h/ml(공복)의 AUC를 생성한다. 또 다른 실시형태에서, 제제는 약 870 내지 1050ng\*h/ml(공급됨), 및 약 840 내지 1000ng\*h/ml(공복)의 AUC를 생성한다. 특정한 실시형태에서, 제제는 약 875ng\*h/ml(공급됨), 및 약 1000ng\*h/ml(공복)의 AUC를 생성한다. 또 다른 특정한 실시형태에서, 제제는 약 1000ng\*h/ml(공급됨), 및 약 850ng\*h/ml(공복)의 AUC를 생성한다. 일 실시형태에서, 제제는 습식 과립화 제제이다. 일 실시형태에서, 정제 제제는 제제 BK02, BK21A 또는 BK21B이다. 특정한 실시형태에서, 정제 제제는 제제 BK21A이다. 또 다른 특정한 실시형태에서, 정제 제제는 제제 BK21B이다. (표 1E 및 1F).

[0658] 일 실시형태에서, 개에서의 140mg의 용량을 가지는 본 발명의 정제 제제는 약 150 내지 250(공급됨) 및 100 내지 160(공복)의  $\%F_{rel}$ (정제/캡슐)( $C_{max}$ ) 값을 생성한다. 특정한 실시형태에서, 제제는 약 170(공급됨) 및 약 110(공복)의  $\%F_{rel}$ (정제/캡슐)( $C_{max}$ ) 값을 생성한다. 또 다른 특정한 실시형태에서, 제제는 약 230(공급됨) 및 약 150(공복)의  $\%F_{rel}$ (정제/캡슐)( $C_{max}$ ) 값을 생성한다. 일 실시형태에서, 제제는 습식 과립화 제제이다. 일 실시형태에서, 정제 제제는 제제 BK02, BK21A 또는 BK21B이다. 특정한 실시형태에서, 정제 제제는 제제 BK21A이다. 또 다른 특정한 실시형태에서, 정제 제제는 제제 BK21B이다. (표 1E 및 1F).

[0659] 일 실시형태에서, 개에서의 140mg의 용량을 가지는 본 발명의 정제 제제는 약 110 내지 150(공급됨) 및 100 내지 140(공복)의  $\%F_{rel}$ (정제/캡슐)(AUC) 값을 생성한다. 특정한 실시형태에서, 제제는 약 120(공급됨) 및 약 110(공복)의  $\%F_{rel}$ (정제/캡슐)(AUC) 값을 생성한다. 또 다른 특정한 실시형태에서, 제제는 약 150(공급됨) 및 약 130(공복)의  $\%F_{rel}$ (정제/캡슐)(AUC) 값을 생성한다. 일 실시형태에서, 제제는 습식 과립화 제제이다. 일 실시형태에서, 정제 제제는 제제 BK02, BK21A 또는 BK21B이다. 특정한 실시형태에서, 정제 제제는 제제 BK21A이다. 또 다른 특정한 실시형태에서, 정제 제제는 제제 BK21B이다. (표 1E 및 1F).

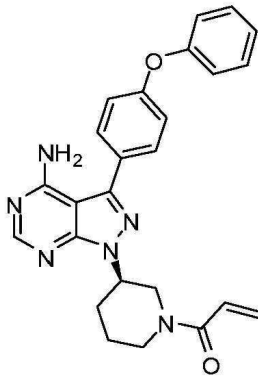
[0660] 일 실시형태에서, 개에서의 140mg의 용량을 가지는 본 발명의 정제 제제는 약 90 내지 105의  $\%F_{rel}$ (공급됨/공복)( $C_{max}$ ) 값을 생성한다. 특정한 실시형태에서, 제제는 약 95의  $\%F_{rel}$ (공급됨/공복)( $C_{max}$ ) 값을 생성한다. 또 다른 특정한 실시형태에서, 제제는 약 100의  $\%F_{rel}$ (공급됨/공복)( $C_{max}$ ) 값을 생성한다. 일 실시형태에서, 제제는 습식 과립화 제제이다. 일 실시형태에서, 정제 제제는 제제 BK02, BK21A 또는 BK21B이다. 특정한 실시형태에서, 정제 제제는 제제 BK21A이다. 또 다른 특정한 실시형태에서, 정제 제제는 제제 BK21B이다. (표 1E 및 1F).

[0661] 일 실시형태에서, 개에서의 140mg의 용량을 가지는 본 발명의 정제 제제는 약 90 내지 140의  $\%F_{rel}$ (공급됨/공복)(AUC) 값을 생성한다. 특정한 실시형태에서, 제제는 약 100의  $\%F_{rel}$ (공급됨/공복)(AUC) 값을 생성한다. 일 실시형태에서, 제제는 습식 과립화 제제이다. 일 실시형태에서, 정제 제제는 제제 BK02, BK21A 또는 BK21B이다. 특정한 실시형태에서, 정제 제제는 제제 BK21A이다. 또 다른 특정한 실시형태에서, 정제 제제는 제제 BK21B이다. (표 1E 및 1F).

[0662] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 약 140mg의 화합물 1을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 약 140mg의 화합물 1을 포함하는 정제 제제가 제조된다. 몇몇 실시형태에서, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 정제 제제가 매일 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 3개 또는 4개의 캡슐이 매일 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 정제는 1일 1회 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 캡슐은 1일 1회 투여된다. 다른 실시형태에서, 정제는 1일 수회 투여

된다.

- [0663] 또 다른 양태에서, 고장입의 이브루티닙을 포함하는 고체 정제 제제가 있고, 이브루티닙은 하기 화합물 1의 구조를 가지는 화합물이고,



화합물 1

[0664]

[0665] 정제는 약 560mg의 이브루티닙을 포함한다.

[0665]

[0666] 또 다른 실시형태에서, 고장입의 고체 정제 제제가 있고, 정제는 1일 1회 경구 투약에 사용된다. 본 명세서에 기재된 고장입의 고체 정제 제제는 1개의 정제가 1일 투여에 가능하게 하고, 정제마다 다량, 예컨대 약 420mg 내지 약 840mg, 예컨대 약 420mg, 약 560mg, 또는 약 840mg, 또는 값 중 임의의 2개 사이의 임의의 범위(중점 포함)의 이브루티닙을 함유한다. 또 다른 실시형태에서, 고장입의 고체 정제 제제가 있고, 정제는 560mg의 이브루티닙을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 고장입의 고체 정제 제제가 있고, 이브루티닙은 미분화 형태이다.

[0667] 몇몇 실시형태에서, 화합물 1은 매일 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 화합물 1은 격일로 투여된다.

[0667]

[0668] 몇몇 실시형태에서, 화합물 1은 1일 1회 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 화합물 1은 1일 2회 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 화합물 1은 1일 3회 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 화합물 1은 1일 4회 투여된다.

[0668]

[0669] 몇몇 실시형태에서, 화합물 1은 질환 진행, 허용 불가 독성 또는 개인 선택까지 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 화합물 1은 질환 진행, 허용 불가 독성 또는 개인 선택까지 매일 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 화합물 1은 질환 진행, 허용 불가 독성 또는 개인 선택까지 격일로 투여된다.

[0669]

[0670] 환자의 상태가 개선하는 경우, 의사의 판단 시 화합물의 투여는 지속적으로 제공될 수 있고; 대안적으로, 투여되는 약물의 용량은 소정의 기간(즉, "약물 휴약") 동안 일시적으로 감소하거나 일시적으로 중단될 수 있다. 약물 휴약의 기간은 2일 내지 1년, 예컨대 오직 예로서 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 35일, 50일, 70일, 100일, 120일, 150일, 180일, 200일, 250일, 280일, 300일, 320일, 350일, 또는 365일로 변할 수 있다. 약물 휴약 동안 용량 감소는 10% 내지 100%, 예컨대 오직 예로서 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%일 수 있다.

[0670]

[0671] 환자의 병태의 개선이 발생하면, 유지 용량은 필요한 대로 투여된다. 후속하여, 투약량 또는 투여 빈도, 또는 둘 다는 증상의 함수로서 개선된 질환, 장애 또는 병태가 보유되는 수준으로 감소할 수 있다. 그러나, 환자는 어떤 증상 재발 시 장기간 기준으로 간헐적 치료를 요할 수 있다.

[0671]

[0672] 이러한 양에 상응하는 소정의 물질의 양은 특정한 화합물, 질환의 중증도, 치료를 요하는 대상체 또는 숙주의 정체성(예를 들어, 체중)과 같은 인자에 따라 변할 것이지만, 그럼에도 불구하고 예를 들어 투여되는 특정한 물질, 투여 경로, 및 투여되는 대상체 또는 숙주를 포함하는 사례를 둘러싼 특정한 상황에 따라 당해 분야에 공지된 방식으로 일상적으로 결정될 수 있다. 그러나, 일반적으로, 성인 인간 치료에 사용되는 용량은 통상적으로 매일 0.02 내지 5000mg, 또는 매일 약 1 내지 1500mg의 범위일 것이다. 원하는 용량은 단일 용량으로 또는 동시에(또는 짧은 기간에 걸쳐) 또는 적절한 간격으로, 예를 들어 매일 2회, 3회, 4회 이상의 하위용량으로 투여되는 분할 용량으로 편리하게 제시될 수 있다.

[0672]

[0673] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 제제는 정확한 투약량의 단일 투여에 적합한 단위 제형일 수 있다. 단위 제형에서, 제제는 하나 이상의 화합물의 적절한 분량을 함유하는 단위 용량으로 분할된다. 단위 투약량은 제제의 별개의 분량을 함유하는 패키지의 형태일 수 있다. 비제한적인 예는 포장된 정제 또는 캡슐, 및 바이알 또는 앰플 중의 분말이다. 수성 현탁액 조성물은 단위 용량 비제밀폐형 용기에서 포장될 수 있다. 대안적으로,

[0673]

다중 용량 제밀폐형 용기가 사용될 수 있고, 이 경우에 조성물에서 보존제를 포함하는 것이 통상적이다. 몇몇 실시형태에서, 각각의 단위 제형은 140mg의 화합물 1을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 개체는 매일 1개의 단위 제형이 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 개체는 매일 2개의 단위 제형이 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 개체는 매일 3개의 단위 제형이 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 개체는 매일 4개의 단위 제형이 투여된다.

[0674] 개별 치료 섭생과 관련한 변수의 수가 크고 이 추천된 값으로부터의 상당한 이탈이 드물지 않으므로, 상기 범위는 단지 제안이다. 이러한 투약량은 사용된 화합물의 활성, 치료되는 질환 또는 병태, 투여 방식, 개별 대상체의 요건, 치료되는 질환 또는 병태의 중증도, 및 주치의의 판단(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 다수의 변수에 따라 변할 수 있다.

[0675] 이러한 치료학적 섭생의 독성 및 치료 효과는 세포 배양 또는 실험 동물에서 표준 약제학적 절차, 예컨대 LD<sub>50</sub> (집단의 50%에 치사인 용량) 및 ED<sub>50</sub> (집단의 50%에서 치료학적 유효 용량)의 결정(이들로 제한되지는 않음)에 의해 결정될 수 있다. 독성 효과와 치료 효과 사이의 용량 비율은 치료 지수이고, 이것은 LD<sub>50</sub>과 ED<sub>50</sub> 사이의 비율로서 표시될 수 있다. 높은 치료 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다. 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 얻은 데이터는 인간에서 사용하기 위한 투약량의 범위를 제제화하는 데 사용될 수 있다. 이러한 화합물의 투약량은 바람직하게는 최소 독성으로 ED<sub>50</sub>을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있다. 투약량은 사용된 제형 및 사용된 투여 경로에 따라 이 범위 내에 변할 수 있다.

#### [0676] 병용 치료

[0677] 소정의 경우에, 또 다른 치료제와 조합으로 화합물 1을 투여하는 것이 적절하다.

[0678] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법은 치료되는 병태에 대항한 이의 특정한 유용성에 대해 선택된 다른 치료학적 시약과 함께 또한 사용된다. 일반적으로, 본 명세서에 기재된 조성물 및, 병용 치료가 사용되는 실시형태에서, 다른 물질은 동일한 약제학적 조성물에서 투여될 필요가 없고, 상이한 물리적 및 화학적 특징 때문에, 상이한 경로에 의해 투여된다. 일 실시형태에서, 초기 투여는 확립된 프로토콜에 따라 이루어지고, 이후, 관찰된 효과, 투약량, 투여 방식 및 투여 횟수에 기초하여, 추가로 변형된다.

[0679] 다양한 실시형태에서, 화합물은 질환의 성질, 환자의 병태, 및 사용된 화합물의 실제 선택에 따라 공존하여(예를 들어, 동시에, 본질적으로 동시에 또는 동일한 치료 프로토콜 내에) 또는 순차적으로 투여된다. 소정의 실시형태에서, 치료 프로토콜 동안 각각의 치료제의 투여 순서 및 투여 반복의 수는 치료되는 질환 및 환자의 병태의 평가에 기초한다.

[0680] 본 명세서에 기재된 병용 치료에 대해, 동시 투여된 화합물의 투약량은 사용된 병용 약물의 유형, 사용된 특정한 약물, 치료되는 질환 또는 병태 등에 따라 변한다.

[0681] 이러한 조합의 개별 화합물은 별개의 또는 조합된 약제학적 제제 중에 순차적으로 또는 동시에 투여된다. 일 실시형태에서, 개별 화합물은 조합된 약제학적 제제 중에 동시에 투여될 것이다. 공지된 치료제의 적절한 용량은 당해 분야의 당업자에 의해 이해될 것이다.

[0682] 본 명세서에 칭하는 조합은 약제학적으로 허용 가능한 희석제(들) 또는 담체(들)와 함께 약제학적 조성물의 형태로 사용하기 위해 편리하게 제시된다.

[0683] 소정의 실시형태에서, 화합물 1의 양을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 암을 치료하는 방법이 본 명세서에 개시되어 있다. 몇몇 실시형태에서, 상기 방법은 제2 암 치료 섭생을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0684] 몇몇 실시형태에서, 제2 암 치료 섭생 전의 Btk 저해제의 투여는 제2 암 치료 섭생에 대한 면역 매개 반응을 감소시킨다. 몇몇 실시형태에서, 오파투무맙 전의 화합물 1의 투여는 오파투무맙에 대한 면역 매개 반응을 감소시킨다.

[0685] 몇몇 실시형태에서, 제2 암 치료 섭생은 화학치료제, 스테로이드, 면역치료제, 표적화 치료제, 또는 이들의 조합을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제2 암 치료 섭생은 B 세포 수용체 경로 저해제를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, B 세포 수용체 경로 저해제는 CD79A 저해제, CD79B 저해제, CD19 저해제, Lyn 저해제, Syk 저해제, PI3K 저해제, Blnk 저해제, PLC $\gamma$  저해제, PKC $\beta$  저해제, 또는 이들의 조합이다. 몇몇 실시형태에서, 제2 암 치료 섭생은 항체, B 세포 수용체 신호전달 저해제, PI3K 저해제, IAP 저해제, mTOR 저해제, 면역화학치료제, 방사성 면역치료제, DNA 손상제, 프로테오솜 저해제, Cyp3A4 저해제, 히스톤 탈아세틸효소 저해제, 단백질 키나제 저해

제, 헤지호그 저해제, Hsp90 저해제, 텔로머라제 저해제, Jak1/2 저해제, 프로테아제 저해제, PKC 저해제, PARP 저해제, 또는 이들의 조합을 포함한다.

- [0686] 몇몇 실시형태에서, 제2 암 치료 섭생은 클로르암부실, 이포스파마이드, 독소루비신, 메살라진, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 템시롤리무스, 에버롤리무스, 플루다라빈, 포스타마티닙, 파클리탁셀, 도세탁셀, 오파투무맙, 리톡시맙, 텍사메타손, 프레드니손, CAL-101, 이브리투모맙, 토시투모맙, 보르테조미, 펜토스타틴, 엔도스타틴, EPOCH-R, DA-EPOCH-R, 리팜핀, 셀리넥소르, 겐시타빈, 오비누투주맙, 카르부스틴, 사이타라빈, 멜팔란, 우블리톡시맙, 팔보시클립, ACP-196(Acerta Pharma BV), TGR-1202(TG Therapeutics, Inc.), TEDDI, TEDD, MEDI4736(AstraZeneca), ABT-0199(AbbVie), CC-122(Celgene Corporation), LD-AraC, 케토코나졸, 에토포사이드, 카보플라틴, 목시폴록사신, 시트로보롬, 메토티렉세이트, 필그라스티م, 메스나, 빈크리스틴, 사이클로포스파마이드, 에리쓰로마이신, 보리코나졸, 니볼루맙, 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0687] 몇몇 실시형태에서, 제2 암 치료 섭생은 사이클로포스파마이드, 하이드록시다우노루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니손, 및 임의로, 리톡시맙을 포함한다.
- [0688] 몇몇 실시형태에서, 제2 암 치료 섭생은 벤다무스틴 및 리톡시맙을 포함한다.
- [0689] 몇몇 실시형태에서, 제2 암 치료 섭생은 플루다라빈, 사이클로포스파마이드 및 리톡시맙을 포함한다.
- [0690] 몇몇 실시형태에서, 제2 암 치료 섭생은 사이클로포스파마이드, 빈크리스틴, 및 프레드니손, 및 임의로, 리톡시맙을 포함한다.
- [0691] 몇몇 실시형태에서, 제2 암 치료 섭생은 에토포사이드, 독소루비신, 빈크리스틴, 사이클로포스파마이드, 프레드니솔론, 및 임의로, 리톡시맙을 포함한다.
- [0692] 몇몇 실시형태에서, 제2 암 치료 섭생은 텍사메타손 및 레날리도마이드를 포함한다.
- [0693] 몇몇 실시형태에서, 제2 암 치료제는 프로테아솜 저해제를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제2 치료는 보르테조미를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제2 암 치료제는 에폭시케톤을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제2 암 치료제는 에폭소미신을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제2 암 치료제는 테트라펩타이드 에폭시케톤을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제2 암 치료제는 카르필조미를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제2 암 치료제는 다이솔프람, 에피갈로카테킨-3-갈레이트, 살리노스포라마이드 A, ONX 0912m CEP-18770, MLN9708 또는 MG132를 포함한다.
- [0694] 몇몇 실시형태에서, 제2 암 치료제는 Cyp3A4 저해제를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제2 암 치료는 인디나비르, 넬비나비르, 리토나비르, 클라리쓰로마이신, 이트라코나졸, 케토코나졸, 네파조돈을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제2 암 치료제는 케토코나졸을 포함한다.
- [0695] 몇몇 실시형태에서, 제2 암 치료제는 야누스 키나제(Janus Kinase; JAK) 저해제를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제2 암 치료제는 레스타우르티닙, 토파시티닙, 룩솔리티닙, CYT387, 바리시티닙 또는 파크리티닙을 포함한다.
- [0696] 몇몇 실시형태에서, 제2 암 치료제는 히스톤 탈아세틸효소 저해제(HDAC 저해제, HDI)를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제2 암 치료제는 하이드록삼산(또는 하이드록사메이트), 예컨대 트리코스타틴 A, 보리노스타트(SAHA), 벨리노스타트(PXD101), LAQ824 및 파노비노스타트(LBH589), 사이클릭 테트라펩타이드, 예컨대 트라포신 B, 펩시펩타이드, 벤즈아마이드, 예컨대 엔티노스타트(MS-275), CI994, 및 모세티노스타트(MGCD0103), 친전자성 케톤, 또는 지방족 산 화합물, 예컨대 페닐뷰티레이트 및 발프로산을 포함한다.
- [0697] 추가적인 암 치료 섭생은 질소 머스타드, 예컨대 벤다무스틴, 클로르암부실, 클로르메틴, 사이클로포스파마이드, 이포스파마이드, 멜팔란, 프레드니무스틴, 트로포스파마이드 등; 알킬 설포네이트, 예컨대 부솔판, 만노설포판, 트레오설포판; 에틸렌 이민, 예컨대 카르보퀸, 티오테파, 트라아지퀸; 나이트로소유레아, 예컨대 카르부스틴, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴, 세무스틴, 스트렙토조신 등; 에폭사이드, 예컨대 에토글루시드 등; 다른 알킬화제, 예컨대 다카바진, 미토브로니톨, 피포브로만, 테모졸로마이드 등; 엽산 유사체, 예컨대 메토티렉세이트, 메르메트렉세드, 프랄라트렉세이트, 칼티트렉세드 등; 퓨린 유사체, 예컨대 클라드리빈, 클로파라빈, 플루다라빈, 머캅토피린, 넬라라빈, 티오구아닌 등; 피리미딘 유사체, 예컨대 아자시티딘, 카펙시타빈, 카르모푸르, 사이타라빈, 데시타빈, 플루오로유라실, 겐시타빈, 테가푸르 등; 빈카알카로이드, 예컨대 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비니플루닌, 비노렐빈 등; 포도필로톡신 유도체, 예컨대 에토포사이드, 테니포사이드 등; 콜키신 유도체, 예컨대 데메콜신 등; 탁산, 예컨대 도세탁셀, 파클리탁셀, 파클리탁셀 폴리글루텍스 등; 다른 식물 알카로이드 및 천연 생성물, 예컨대 트라벡테딘 등; 악티노마이신, 예컨대



대 닥티노마이신 등; 안트라사이클린, 예컨대 아클라루비신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미톡산트론, 피라루비신, 발루비신, 조루비신 등; 다른 세포독성 항생제, 예컨대 블레오마이신, 역사베필론, 미토마이신, 플리카마이신 등; 백금 화합물, 예컨대 카보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 사트라플라틴 등; 메틸하이드라진, 예컨대 프로카바진 등; 감작제, 예컨대 아미노루블린산, 에파프록시랄, 메틸 아미노류블리네이트, 포르피페르 나트륨, 테모포르핀 등; 단백질 키나제 저해제, 예컨대 다사티닙, 에를로티닙, 에버롤리무스, 게피티닙, 이마티닙, 라파티닙, 닐로티닙, 파조나닙, 소라페닙, 수니티닙, 템시롤리무스 등; 다른 항신생물 물질, 예컨대 알리트레티노인, 알트레타민, 암자크린, 아나그렐라이드, 삼산화비소, 아스파라기나제, 백사로텐, 보르테조미, 셀레코시브, 데닐류킨 디프티톡스, 에스트라무스틴, 하이드록시카바마이드, 이리노테칸, 로니다민, 마소프로콜, 밀테포세인, 미토구아존, 미토탄, 오블리메르센, 페가스파르가스, 펜토스타틴, 로미테신, 시티마젠 세라데노백, 티아조푸린, 토토펬칸, 트레티노인, 보리노스타트 등; 에스트로젠, 예컨대 다이에틸stil베놀, 에티닐에스트라디올, 포스페스트롤, 폴리에스트라디올 포스페이트 등; 프로게스토젠, 예컨대 게스토노론, 메드록시프로게스테론, 메게스트롤 등; 고나도트로핀 방출 호르몬 유사체, 예컨대 부세렐린, 고세렐린, 류프로렐린, 트립토펬린 등; 항에스트로젠, 예컨대 톨메스트란트, 타목시펜, 토레미펜 등; 항안드로젠제, 예컨대 비칼루타마이드, 플루타마이드, 닐루타마이드 등; 효소 저해제, 아미노글루테티마이드, 아나스트로졸, 엑세메스탄, 포르메스탄, 레트로졸, 보로졸; 다른 호르몬 길항제, 예컨대 아바렐릭스, 데가렐릭스 등; 면역자극제, 예컨대 히스타민 다이하이드로클로라이드, 미파뮤르타이드, 피도티모드, 플레릭사포르, 로퀴니맥스, 티모펜틴 등; 면역억제제, 예컨대 에버롤리무스, 구스페리무스, 레플루노마이드, 마이코페놀산, 시롤리무스 등; 칼시뉴린 저해제, 예컨대 시클로스포린, 타크롤리무스 등; 다른 면역억제제, 예컨대 아자티오프린, 레날리도마이드, 메토트렉세이트, 탈리도마이드 등; 및 방사성 의약품, 예컨대 이오벤구안 등을 포함한다.

[0698] 추가적인 암 치료 섭생은 인터페론, 인터류킨, 종양 괴사 인자, 성장 인자 등을 포함한다.

[0699] 추가적인 암 치료 섭생은 면역자극제, 예컨대 안세스팀, 필그라스팀, 레노그라스팀, 몰그라모스팀, 페그필그라스팀, 사르그라모스팀 등; 인터페론, 예컨대 인터페론 알파 천연, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파콘-1, 인터페론 알파-n1, 인터페론 베타 천연, 인터페론 베타-1a, 인터페론 베타-1b, 인터페론 감마, 페그인터페론 알파-2a, 페그인터페론 알파-2b 등; 인터류킨, 예컨대 알데스류킨, 오프렐베킨 등; 다른 면역자극제, 예컨대 BCG 백신, 글라티라마 아세테이트, 히스타민 다이하이드로클로라이드, 이뮤노시아닌, 레티난, 흑색종 백신, 미파뮤르타이드, 페가데마세, 피도티모드, 플레릭사포르, 폴리 I:C, 폴리 ICLC, 로퀴니맥스, 타소네르민, 티모펜틴 등; 면역억제제, 예컨대 아바타셉트, 아베티무스, 알레파셉트, 항림프구 면역글로불린(말), 항홍선 면역글로불린(토끼), 에쿨리주맵, 에팔리주맵, 에버롤리무스, 구스페리무스, 레플루노마이드, 무로맵-CD3, 마이코페놀산, 나탈리주맵, 시롤리무스 등; TNF 알파 저해제, 예컨대 아달리주맵, 아펠리모맵, 세르톨리주맵 페골, 에타네르셉트, 골리주맵, 인플릭시맵 등; 인터류킨 저해제, 예컨대 아나킨라, 바실릭시맵, 카나키누맵, 다클리주맵, 메폴리주맵, 릴로나셉트, 토실리주맵, 우스테키누맵 등; 칼시뉴린 저해제, 예컨대 시클로스포린, 타크롤리무스 등; 다른 면역억제제, 예컨대 아자티오프린, 레날리도마이드, 메토트렉세이트, 탈리도마이드 등을 포함한다.

[0700] 추가적인 암 치료 섭생은 아달리주맵, 알렘투주맵, 바실릭시맵, 베바시주맵, 세톡시맵, 세르톨리주맵 페골, 다클리주맵, 에쿨리주맵, 에팔리주맵, 겐투주맵, 이브리투모맵 티옥세탄, 인플릭시맵, 무로모넵-CD3, 나탈리주맵, 파니투무맵, 라니비주맵, 리톡시맵, 토시투모맵, 트라스투주맵 등, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0701] 추가적인 암 치료 섭생은 단일클론 항체, 예컨대 알렘투주맵, 베바시주맵, 카투막소맵, 세톡시맵, 에드레콜로맵, 겐투주맵, 오파투무맵, 파니투무맵, 리톡시맵, 트라스투주맵, 면역억제제, 에쿨리주맵, 에팔리주맵, 무로맵-CD3, 나탈리주맵 등; TNF 알파 저해제, 예컨대 아달리주맵, 아펠리모맵, 세르톨리주맵 페골, 골리주맵, 인플릭시맵, 인터류킨 저해제, 바실릭시맵, 카나키누맵, 다클리주맵, 메폴리주맵, 토실리주맵, 우스테키누맵, 방사성 의약품, 이브리투모맵 티옥세탄, 토시투모맵 등; 기타 단일클론 항체, 예컨대 아바코보맵, 아데카투무맵, 알렘투주맵, 항-CD30 단일클론 항체 Xmab2513, 항-MET 단일클론 항체 MetMab, 아폴리주맵, 아포맵, 아르시투모맵, 바실릭시맵, 이중특이적 항체 2B1, 블리나투모맵, 브렌톡시맵 베도틴, 카프로맵 펜데타이드, 식수투무맵, 클라우딕시맵, 코나투무맵, 다세투주맵, 데노수맵, 에쿨리주맵, 에프라투주맵, 에프라투주맵, 에르투막소맵, 에타라시주맵, 피기투무맵, 프레슬리주맵, 갈릭시맵, 가니투맵, 겐투주맵 오조가미신, 글렘바투무맵, 이브리투모맵, 이노투주맵 오조가미신, 이플리무맵, 렉사투무맵, 린투주맵, 린투주맵, 루카투무맵, 마파투무맵, 마투주맵, 밀라투주맵, 단일클론 항체 CC49, 네시투무맵, 니모투주맵, 오파투무맵, 오레고보맵, 페르투주맵, 라마쿠리맵, 라니비주맵, 시폴리주맵, 소렙시주맵, 타네주맵, 토시투모맵, 트라스투주맵, 트레렐리주맵, 투코투주맵 셀모류킨, 벨투주맵, 비실리주맵, 볼로식시맵, 잘루투무맵 등을 포함한다.



- [0702] 추가적인 암 치료 섭생은 종양 미세환경, 예컨대 세포 신호전달 네트워크에 영향을 미치는 물질(예를 들어, 포스파티딜이노시톨 3-키나제(PI3K) 신호전달 경로, B 세포 수용체 및 IgE 수용체로부터의 신호전달)을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제2 물질은 PI3K 신호전달 저해제 또는 *src* 키나제 저해제이다. 일 실시형태에서, *syk* 저해제는 R788이다. 또 다른 실시형태에서 PKC  $\gamma$  저해제, 예컨대 오직 예로서 엔자스타우린이다.
- [0703] 몇몇 실시형태에서, 추가적인 치료제는 진통제, 예컨대 아세트아미노펜을 포함한다.
- [0704] 몇몇 실시형태에서, 추가적인 치료제는 LYN, SYK, JAK, PI3K, PLC  $\gamma$ , MAPK, MEK 또는 NF  $\kappa$ B의 저해제로부터 선택된 물질을 포함한다.
- [0705] 종양 미세환경에 영향을 미치는 물질의 예는 PI3K 신호전달 저해제, *src* 키나제 저해제, 단백질 키나제 저해제, 예컨대 다사티닙, 에를로티닙, 에버롤리무스, 게피티닙, 이마티닙, 라파티닙, 닐로티닙, 파조나닙, 소라페닙, 수니티닙, 템시롤리무스 등; 다른 혈관신생 저해제, 예컨대 GT-111, JI-101, R1530 등; 다른 키나제 저해제, 예컨대 AC220, AC480, ACE-041, AMG 900, AP24534, Arry-614, AT7519, AT9283, AV-951, 악시티닙, AZD1152, AZD7762, AZD8055, AZD8931, 바페티닙, BAY 73-4506, BGJ398, BGT226, BI 811283, BI6727, BIBF 1120, BIBW 2992, BMS-690154, BMS-777607, BMS-863233, BSK-461364, CAL-101, CEP-11981, CYC116, DCC-2036, 디나시클립, 보비티닙 락테이트, E7050, EMD 1214063, ENMD-2076, 포스타마티닙 이나트륨, GSK2256098, GSK690693, INCB18424, INNO-406, JNJ-26483327, JX-594, KX2-391, 리니파닙, LY2603618, MGCD265, MK-0457, MK1496, MLN8054, MLN8237, MP470, NMS-1116354, NMS-1286937, ON 01919.Na, OSI-027, OSI-930, Btk 저해제, PF-00562271, PF-02341066, PF-03814735, PF-04217903, PF-04554878, PF-04691502, PF-3758309, PHA-739358, PLC3397, 프로게니포이에틴, R547, R763, 라무시루맙, 레고라페닙, R05185426, SAR103168, SCH 727965, SGI-1176, SGX523, SNS-314, TAK-593, TAK-901, TKI258, TLN-232, TTP607, XL147, XL228, XL281R05126766, XL418, XL765 등을 포함한다.
- [0706] Btk 저해제 화합물과 조합하여 사용하기 위한 항암제의 추가의 예는 미토젠 활성화 단백질 키나제 신호전달의 저해제, 예를 들어 U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, 보르트만딘 또는 LY294002; Syk 저해제; mTOR 저해제; 및 항체(예를 들어, 리툭산)를 포함한다.
- [0707] Btk 저해제 화합물과 조합되어 사용될 수 있는 다른 항암제는 아드리아마이신, 닥티노마이신, 블레오마이신, 빈블라스틴, 시스플라틴, 아시비신; 아클라루비신; 아코다졸 하이드로클로라이드; 아크로닌; 아도젤레신; 알데스류킨; 알트레타민; 암보마이신; 아메탄트론 아세테이트; 아미노글루테티마이드; 암사크린; 아나스트로졸; 안트라마이신; 아스파라기나제; 아스페를린; 아자시티딘; 아제테과; 아조토마이신; 바티마스타트; 벤조테과; 비칼루타마이드; 비산트렌 하이드로클로라이드; 비스나파이드 다이메실레이트; 비젤레신; 블레오마이신 설페이트; 브레퀴나르 나트륨; 브로피리민; 부술판; 캅티노마이신; 칼루스테론; 카라세마이드; 카르베티머; 카보플라틴; 카르부스틴; 카루비신 하이드로클로라이드; 카르젤레신; 세데핀골; 클로르암부실; 시룰레마이신; 클라드리빈; 크리시나톨 메실레이트; 사이클로포스파마이드; 사이타라빈; 다카바진; 다우노루비신 하이드로클로라이드; 데시타빈; 텍소마플라틴; 데자구아닌; 데자구아닌 메실레이트; 디아지쿠온; 독소루비신; 독소루비신 하이드로클로라이드; 드롤록시펜; 드롤록시펜 시트레이트; 드로모스타놀론 프로피오네이트; 두아조마이신; 에다트렉세이트; 에플로르티닌 하이드로클로라이드; 엘사미트루신; 엔로플라틴; 엔프로메이트; 에피프로피딘; 에피루비신 하이드로클로라이드; 에르볼로졸; 예소루비신 하이드로클로라이드; 에스트라무스틴; 에스트라무스틴 포스페이트 나트륨; 에타니다졸; 에토포사이드; 에토포사이드 포스페이트; 에토프린; 파드로졸 하이드로클로라이드; 파자라빈; 펜테티나이드; 플록수리딘; 플루다라빈 포스페이트; 플루오로유라실; 플루로시타빈; 포스퀴돈; 포스트리에신 나트륨; 겐시타빈; 겐시타빈 하이드로클로라이드; 하이드록시우레아; 이다루비신 하이드로클로라이드; 이포스파마이드; 이모포신; 인터류킨 II(재조합 인터류킨 II 또는 rIL2 포함), 인터페론 알파-2a; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n1; 인터페론 알파-n3; 인터페론 베타-1a; 인터페론 감마-1b; 이프로플라틴; 이리노테칸 하이드로클로라이드; 란레오타이드 아세테이트; 레트로졸; 류프롤라이드 아세테이트; 리아로졸 하이드로클로라이드; 로메트렉솔 나트륨; 로무스틴; 로소산트론 하이드로클로라이드; 마소프로콜; 메이탄신; 메클로레타민 하이드로클로라이드; 메게스트롤 아세테이트; 멜렐게스트롤 아세테이트; 멜팔란; 메노가릴; 머캅토포린; 메토트렉세이트; 메토트렉세이트 나트륨; 메토프린; 메투레테과; 미틴도마이드; 미토카르신; 미토크로민; 미토길린; 미토말신; 미토마이신; 미토스페르; 미토탄; 미톡산트론 하이드로클로라이드; 마이코페놀산; 노코다졸; 노갈라마이신; 오르마플라틴; 옥시수란; 페가스파르가스; 펠리오마이신; 펜타무스틴; 펩로마이신 설페이트; 페르포스파마이드; 피포브로만; 피소술판; 피록산트론 하이드로클로라이드; 플리카마이신; 플로메스탄; 포르피페르 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니무스틴; 프로카바진 하이드로클로라이드; 퓨로마이신; 퓨로마이신 하이드로클로라이드; 피라조핀; 리보프린; 로글레티마이드; 사펩골; 사펩골 하이드로클로라이드; 세무스틴; 심트라젠; 스파르소세이트

나트륨; 스파르소마이신; 스피로게르마늄 하이드로클로라이드; 스피로무스틴; 스피로플라틴; 스트렙토니그린; 스트렙토조신; 술로페누르; 탈리소마이신; 데코갈란 나트륨; 테가푸르; 텔록산트론 하이드로클로라이드; 테모포르핀; 테니포사이드; 테록시론; 테스토락톤; 티아미프린; 티오구아닌; 티오테파; 티아조퓨린; 티라파자민; 토레미펜 시트레이트; 트레스톨론 아세테이트; 트리시리빈 포스페이트; 트라이메트렉세이트; 트라이메트렉세이트 글루쿠로네이트; 트립토텐린; 투블로졸 하이드로클로라이드; 유라실 머스타드; 우레데파; 바프레오타이드; 베르테포르핀; 빈블라스틴 설페이트; 빈크리스틴 설페이트; 빈데신; 빈데신 설페이트; 비네피딘 설페이트; 빈글라이시네이트 설페이트; 빈류로신 설페이트; 비노렐빈 타르트레이트; 빈노시딘 설페이트; 빈졸리딘 설페이트; 보로졸; 제니플라틴; 지노스타틴; 조루비신 하이드로클로라이드를 포함한다.

[0708]

Btk 저해제 화합물과 조합되어 사용될 수 있는 다른 항암제는 20-에피-1, 25 다이하이드록시비타민 D3; 5-에티닐유라실; 아비라테론; 아클라루비신; 아실폴벤; 아데사이페놀; 아도젤레신; 알데스류킨; ALL-TK 길항제; 알트레타민; 암바무스틴; 아미독스; 아미포스틴; 아미노루블린산; 암루비신; 암사크린; 아나그렐라이드; 아나스트로졸; 안드로그라폴라이드; 혈관신생 저해제; 길항제 D; 길항제 G; 안타렐렉스; 항등쪽결정 형태발생 단백질-1; 항안드로겐, 전립선 암종; 항에스트로겐; 안티네오플라스톤; 안티센스 올리고뉴클레오타이드; 아피디콜린 글라이시네이트; 아폼토시스 유전자 조절제; 아폼토시스 조절인자; 아푸리닌산; 아라-CDP-DL-PTBA; 아르기닌 테아미나제; 아술라크린; 아타메스탄; 아트리무스틴; 악시나스타틴 1; 악시나스타틴 2; 악시나스타틴 3; 아자세트론; 아자톡신; 아자타이로신; 바카틴 III 유도제; 발라놀; 바티마스타트; BCR/ABL 길항제; 벤조클로린; 벤조일스타우로스포린; 베타 락탐 유도제; 베타-알레틴; 베타클라마이신 B; 베틀린산; bFGF 저해제; 비칼루타마이드; 비산트렌; 비사지리디닐스페르민; 비스나파이드; 비스트라텐 A; 비젤레신; 브레플레이트; 브로피리민; 부도티탄; 부티오닌; 술폭시민; 칼시포트리올; 칼포스틴 C; 캄포데신 유도제; 카나리폭스 IL-2; 카팩시타빈; 카복시아마이드-아미노-트리아졸; 카복시아미도트리아졸; CaRest M3; CARN 700; 연골 유래 저해제; 카르젤레신; 카세인 키나제 저해제(ICOS); 카스타노스페르민; 세크로핀 B; 세트로렐렉스; 클로린; 클로로퀴녹살린 설펜아마이드; 시카프로스트; 시스-포르피린; 클라드리빈; 클로미펜 유사체; 클로트리마졸; 콜리스마이신 A; 콜리스마이신 B; 콤브레타스타틴 A4; 콤브레타스타틴 유사체; 코나제닌; 크람베시딘 816; 크리스나톨; 크립토피신 8; 크립토피신 A 유도제; 쿠라신 A; 사이클로펜탄트라퀴논; 사이클로플라탐; 사이페마이신; 사이타라빈 옥스포페이트; 세포용해 인자; 사이토스타틴; 다클릭시탐; 데시타빈; 데하이드로디텐민 B; 데솔로렐린; 텍사메타손; 텍시포스파마이드; 텍스라족산; 텍스베라파밀; 디아지쿠온; 디텐민 B; 디독스; 다이에틸노르스페르민; 다이하이드로-5-아자사이티딘; 9-디옥사마이신; 다이페닐 스피로무스틴; 도코사놀; 돌라세트론; 독시플루리딘; 드롤록시펜; 드로나비롤; 듀오카르마이신 SA; 엡셀렌; 에코무스틴; 에델포신; 에드레콜로람; 에플로르니틴; 엘레멘; 에미테푸르; 에피루비신; 에프리스테라이드; 에스트라무스틴 유사체; 에스트로겐 작용제; 에스트로겐 길항제; 에타니다졸; 에토포사이드 포스페이트; 엑세메스탄; 파드로졸; 파자라빈; 펜레티나이드; 필그라스탐; 피나스테라이드; 플라보피리돌; 플레젤라스틴; 플루아스테론; 플루다라빈; 플루오로다우노루비신 하이드로클로라이드; 포르페니맥스; 포르메스탄; 포스트리예신; 포테무스틴; 가돌리늄 텍사피린; 질화갈륨; 갈로시타빈; 가니렐렉스; 젤라티나제 저해제; 겐시타빈; 글루타티온 저해제; 헵솔팜; 헤레굴린; 핵사메틸렌 비스아세트아마이드; 하이퍼리신; 이반드론산; 이다루비신; 이독시펜; 이드라만톤; 일모포신; 일로마스타트; 이미다조아크리돈; 이미퀴모드; 면역자극제 펩타이드; 인슐린, 예컨대 성장 인자-1 수용체 저해제 등; 인터페론 작용제; 인터페론; 인터류킨; 이오벤구안; 요오도독소루비신; 이포메아놀, 4-; 이로플라트; 이르소갈라딘; 이소벤가졸; 이소호모할리콘드린 B; 이타세트론; 야스플라키놀라이드; 카할랄라이드 F; 라멜라린-N 트리아아세테이트; 란레오타이드; 레이나마이신; 레노그라스탐; 레티난 설페이트; 랩톨스타틴; 레트로졸; 백혈병 저해 인자; 백혈구 알파 인터페론; 류프롤라이드+에스트로겐+프로게스테론; 류프로렐린; 레바미솔; 리아로졸; 선형 폴리아민 유사체; 친유성 다이아카라이드 펩타이드; 친유성 백금 화합물; 리소클리나마이드 7; 로바플라틴; 롬브리신; 로메트렉솔; 로니다민; 로소산트론; 로바스타틴; 록소리빈; 루르토텐칸; 류테툼 텍사피린; 라이소필린; 용해 펩타이드; 마이탄신; 마노스타틴 A; 마리마스타트; 마소프로콜; 마스핀; 마트릴신 저해제; 기질 금속단백질분해효소 저해제; 메노가틸; 메르바론; 메테렐린; 메티오나제; 메토클로프라마이드; MIF 저해제; 미페프리스톤; 밀테포신; 미리모스탐; 미스매칭된 이중 가닥 RNA; 미토구아존; 미토라탈; 미토마이신 유사체; 미토나피드; 미토톡신 섬유아세포 성장 인자-사포린; 미톡산트론; 모파로텐; 몰그라모스탐; 단일클론 항체, 인간 용모막 고나도트로핀; 모노포스포릴 지질 A+마요박테리아 세포벽 sk; 모피다몰; 다중 약물 내성 유전자 저해제; 다중 종양 억제제 1 기반 치료; 머스타드 항암제; 마이카퍼옥사이드 B; 마이코박테리아 세포벽 추출물; 마리아포론 N-아세틸디날린; N-치환 벤즈아마이드; 나파렐린; 나그레스탐; 날록손+펜타조신; 나파빈; 나프테르핀; 나르토그라스탐; 네다플라틴; 네모루비신; 네리드론산; 중성 엔도펩티다제; 닐루타마이드; 니사마이신; 산화질소 조절제; 니트록사이드 항산화제; 니트롤린; O6-벤질구아닌; 옥트레오타이드; 오키세논; 올리고뉴클레오타이드; 오나프리스톤; 온단세트론; 온단세트론; 오라신; 경구 사이토킨

유도제; 오르마플라틴; 오사테론; 옥살리플라틴; 옥사우노마이신; 팔라우아민; 팔미토일리족신; 파미드론산; 파낙시트리올; 파노미펜; 파라박틴; 파젤립틴; 페가스파르가스; 펜데신; 펜토산 폴리설페이트 나트륨; 펜토스타틴; 펜트로졸; 페르플루브론; 페르포스파마이드; 페틸릴 알콜; 페나지노마이신; 페닐아세테이트; 포스파타제 저해제; 피시바닐; 필로카르핀 하이드로클로라이드; 피라루비신; 피리트렉심; 플라세틴 A; 플라세틴 B; 플라스미노겐 활성화제 저해제; 백금 복합제; 백금 화합물; 백금-트리아민 복합제; 포르피메르 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니손; 프로필 비스-아크리돈; 프로스타글란딘 J2; 프로테아솜 저해제; 단백질 A 기반 면역 조절제; 단백질 키나제 C 저해제; 단백질 키나제 C 저해제, 미세조류; 단백질 타이로신 포스파타제 저해제; 퓨린 뉴클레오사이드 포스포릴라제 저해제; 푸르푸린; 피라졸로아크리딘; 피리독실화 헤모글로빈 폴리옥시에틸렌리 겹합체; raf 길항제; 탈티트렉세드; 라모세트론; ras 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 저해제; ras 저해제; ras-GAP 저해제; 레텔립틴 탈메틸화; 레늄 Re 186 에티드로네이트; 리족신; 리보자임; RII 레티나마이드; 로글레티마이드; 로히투킨; 로무르타이드; 로퀴니백스; 루비기논 B1; 루복실; 사핑골; 사인토펜; SarCNU; 사르코피롤 A; 사르그라모스틴; Sdi 1 모방제; 세무스틴; 노쇠 유래 저해제 1; 센스 올리고뉴클레오타이드; 신호 전달 저해제; 신호 전달 조절제; 단쇄 항원 결합 단백질; 시조피란; 소부족산; 나트륨 보로캅테이트; 나트륨 페닐아세테이트; 솔베롤; 소마토메딘 결합 단백질; 소네르민; 스파르포스산; 스피카마이신 D; 스피로무스틴; 스플레노펜틴; 스폰기스타틴 1; 스쿠알라민; 줄기 세포 저해제; 줄기 세포 분화 저해제; 스티피아마이드; 스트로멜리신 저해제; 설피노신; 과활성 혈관작용 장 펩타이드 길항제; 수라디스타; 수라민; 스아인소닌; 합성 글라이코사미노글라이칸; 탈리무스틴; 타목시펜 메티오다이드; 타우로무스틴; 타자로텐; 테코갈란 나트륨; 테가푸르; 텔루라피릴륨; 텔로머라제 저해제; 테모포르핀; 테모졸로마이드; 테니포사이드; 테트라클로로데카옥사이드; 테트라조민; 탈리블라스타틴; 티오코칼린; 트롬보포이에틴; 트롬보포이에틴 모방제; 티팔파신; 티모포이에틴 수용체 작용제; 티모트리난; 갑상선 자극 호르몬; 주석 에틸 에티오프루르핀; 티라파자민; 티타노센 바이클로라이드; 톱센틴; 토레미펜; 전능 줄기 세포 인자; 번역 저해제; 트레티노인; 트라이아세틸유리딘; 트리시리빈; 트라이메트렉세이트; 트립토헤린; 트로피세트론; 투로스테라이드; 타이로신 키나제 저해제; 티르포스틴; UBC 저해제; 유베니백스; 비뇨생식동 유래 성장 저해 인자; 유로키나제 수용체 길항제; 바프레오타이드; 바리올린 B; 벡터 시스템, 적혈구 유전자 치료; 벨라레솔; 베라민; 베르딘스; 베르테포르핀; 비노렐빈; 빈살틴; 비탁신; 보로졸; 자노테론; 제니플라틴; 질라스코브; 및 지노스타틴 스티말라머를 포함한다.

[0709] Btk 저해제 화합물과 조합되어 사용될 수 있는 훨씬 다른 항암제는 알킬화제, 항대사물질, 천연 생성물, 또는 호르몬, 예를 들어 질소 머스타드(예를 들어, 메클로로에타민, 사이클로포스파마이드, 클로르암부실 등), 알킬설포네이트(예를 들어, 부술판), 나이트로소유레아(예를 들어, 카르부스틴, 로무스틴 등) 또는 트리아젠(데카바진 등)을 포함한다. 항대사물질의 예는 엽산 유사체(예를 들어, 메토평렉세이트), 또는 피리미딘 유사체(예를 들어, 사이타라빈), 퓨린 유사체(예를 들어, 머캅토피린, 티오구아닌, 펜토스타틴)를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0710] Btk 저해제 화합물과 조합되어 사용될 수 있는 알킬화제의 예는 질소 머스타드(예를 들어, 메클로로에타민, 사이클로포스파마이드, 클로르암부실, 메이팔란 등), 에틸렌이민 및 메틸멜라민(예를 들어, 핵사메틸멜라민, 티오테파), 알킬설포네이트(예를 들어, 부술판), 나이트로소유레아(예를 들어, 카르부스틴, 로무스틴, 세무스틴, 스트렙토조신 등) 또는 트리아젠(데카바진 등)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 항대사물질의 예는 엽산 유사체(예를 들어, 메토평렉세이트), 또는 피리미딘 유사체(예를 들어, 플루오로유라실, 플록소유리딘, 사이타라빈), 퓨린 유사체(예를 들어, 머캅토피린, 티오구아닌, 펜토스타틴)를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0711] 호르몬 및 길항제의 예는 아드레노코티코스테로이드(예를 들어, 프레드니손), 프로게스틴(예를 들어, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 메게스트롤 아세테이트, 메드록시프로게스테론 아세테이트), 에스트로겐(예를 들어, 다이에틸stilbestrol, 에티닐 에스트라디올), 항에스트로겐(예를 들어, 타목시펜), 안드로겐(예를 들어, 테스토스테론 프로피오네이트, 플루옥시메스테론), 항안드로겐(예를 들어, 플루타마이드), 고나도트로핀 방출 호르몬 유사체(예를 들어, 류프롤라이드)를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0712] 암의 치료 또는 예방을 위한 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물에서 사용될 수 있는 다른 물질은 백금 배위 착체(예를 들어, 시스플라틴, 카보플라틴), 안트라센디온(예를 들어, 미톡산트론), 치환 유레아(예를 들어, 하이드록시유레아), 메틸 하이드라진 유도체(예를 들어, 프로카바진), 부신피질 억제제(예를 들어, 미토탄, 아미노글루테티마이드)를 포함한다.

[0713] 안정화된 미세소관으로 인해 G2-M 기에서 세포를 정지시킴으로써 작용하고, Btk 저해제 화합물과 조합되어 사용될 수 있는 항암제의 예는, 제한 없이, 하기 판매되는 약물 및 개발 중인 약물을 포함한다: 에르볼로졸(R-55104

로 또한 공지됨), 돌라스타틴 10(DLS-10 및 NSC-376128로 또한 공지됨), 미보볼린 이세티오네이트(CI-980으로 또한 공지됨), 빈크리스틴, NSC-639829, 디스코테르몰라이드(NVP-XX-A-296으로 또한 공지됨), ABT-751(애보트(Abbott), E-7010으로 또한 공지됨), 알토르하이르틴(예컨대, 알토르하이르틴 A 및 알토르하이르틴 C), 스폰기스타틴(예컨대, 스폰기스타틴 1, 스폰기스타틴 2, 스폰기스타틴 3, 스폰기스타틴 4, 스폰기스타틴 5, 스폰기스타틴 6, 스폰기스타틴 7, 스폰기스타틴 8 및 스폰기스타틴 9), 세마도틴 하이드로클로라이드(LU-103793 및 NSC-D-669356으로 또한 공지됨), 에포틸론(예컨대, 에포틸론 A, 에포틸론 B, 에포틸론 C(데속시에포틸론 A 또는 dEpoA로 또한 공지됨), 에포틸론 D(KOS-862, dEpoB 및 데속시에포틸론 B로 또한 칭해짐), 에포틸론 E, 에포틸론 F, 에포틸론 B N-옥사이드, 에포틸론 A N-옥사이드, 16-아자-에포틸론 B, 21-아미노에포틸론 B(BMS-310705로 또한 공지됨), 21-하이드록시에포틸론 D(데속시에포틸론 F 및 dEpoF로 또한 공지됨), 26-플루오로에포틸론), 아우리스타틴 PE(NSC-654663으로 또한 공지됨), 소블리도틴(TZT-1027로 또한 공지됨), LS-4559-P(파마시아, LS-4577로 또한 공지됨), LS-4578(파마시아, LS-477-P로 또한 공지됨), LS-4477(파마시아(Pharmacia)), LS-4559(파마시아), RPR-112378(아벤티스(Aventis)), 빈크리스틴 설레이트, DZ-3358(Daichi), FR-182877(후지사와(Fujisawa), WS-9885B로 또한 공지됨), GS-164(다케다), GS-198(다케다(Takeda)), KAR-2(헝가리 과학원), BSF-223651(BASF), ILX-651 및 LU-223651로 또한 공지됨), SAH-49960(릴리(Lilly)/노바티스(Novartis)), SDZ-268970(릴리/노바티스), AM-97(아르마드(Armad)/교와 하코(교와 하코)), AM-132(아르마드), AM-138(아르마드/교와 하코), IDN-5005(Indena), 크립토펜신 52(LY-355703으로 또한 공지됨), AC-7739(아지노모토(Ajinomoto), AVE-8063A 및 CS-39.HCI로 또한 공지됨), AC-7700(아지노모토, AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCI 및 RPR-258062A로 또한 공지됨), 비틸레부아마이드, 툴부리신 A, 카나덴솔, 센타우레이딘(NSC-106969로 또한 공지됨), T-138067(툴라릭(Tularik), T-67, TL-138067 및 TI-138067로 또한 공지됨), COBRA-1(파커 휴즈 협회(Parker Hughes Institute), DDE-261 및 WHI-261로 또한 공지됨), H10(캔자스 주립 대학교), H16(캔자스 주립 대학교), 온코시딘 A1(BTO-956 및 DIME로 또한 공지됨), DDE-313(파커 휴즈 협회), 피지아놀리드 B, 라울리말리드, SPA-2(파커 휴즈 협회), SPA-1(파커 휴즈 협회, SPIKET-P로 또한 공지됨), 3-IAABU(사이토스켈렉톤(Cytoskeleton)/마운트 싸이나이 의과대학, MF-569로 또한 공지됨), 나르코신(NSC-5366으로 또한 공지됨), 나스카핀, D-24851(아스타 메디카), A-105972(애보트), 헤미아스테를린, 3-BAABU(사이토스켈렉톤/마운트 싸이나이 의과대학, MF-191로 또한 공지됨), TMPN(애리조나 주립 대학교), 바나도센 아세틸아세토네이트, T-138026(툴라릭), 몬사트를, 일나노신(NSC-698666으로 또한 공지됨), 3-IAABE(사이토스켈렉톤/마운트 싸이나이 의과대학), A-204197(애보트), T-607(툴라릭, T-900607로 또한 공지됨), RPR- 115781(아벤티스), 엘레우테로빈(예컨대, 테스메틸엘레우테로빈, 데사메틸엘레우테로빈, 아이소엘레우테로빈 A 및 Z-엘레우테로빈), 칼리바에오사이드, 카리바에올린, 할리콘드린 B, D-64131(아스타 메디카(Asta Medica)), D-68144(아스타 메디카), 다이아조나마이드 A, A-293620(애보트), NPI-2350(네레우스(Nereus)), 타칼로놀라이드 A, TUB-245(아벤티스), A-259754(애보트), 디오조스타틴, (-)-페닐라히스틴(NSCL-96F037로 또한 공지됨), D-68838(아스타 메디카), D-68836(아스타 메디카), 미오세버린 B, D-43411(젠타리스(Zentaris), D-81862로 또한 공지됨), A-289099(애보트), A-318315(애보트), HTI-286(SPA-110으로 또한 공지됨, 트라이플루오로아세테이트염)(와이어쓰(Wyeth)), D-82317(젠타리스), D-82318(젠타리스), SC-12983(NCI), 레스베라스타틴 포스페이트 나트륨, BPR-OY-007(국립 보건원) 및 SSR-250411(사노피(Sanofi)).

[0714] 제제는 혈전색전증 장애(예를 들어, 뇌졸중)를 치료하거나 예방하기 위한 하나 이상의 다른 항혈전색전증 물질과 임의의 조합으로 사용될 수 있다. 항혈전색전증 물질의 예는 하기 중 임의의 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다: 혈전용해제(예를 들어, 알테플라스 아니스트레플라스, 스트렙토키나제, 유로키나제 또는 조직 플라스미노겐 활성화자), 헤파린, 틴자파린, 와파린, 다비가트란(예를 들어, 다비가트란 에텍실레이트), Xa 인자 저해제(예를 들어, 폰다파리누스, 드라파리누스, 리바록사반, DX-9065a, 오타믹사반, LY517717, 또는 YM150), 티클로피딘, 클로피도그렐, CS-747(프라수그렐, LY640315), 자이멜라가트란 또는 BIBR 1048.

[0715] 몇몇 실시형태에서, 추가적인 항암제는 Bcl-2 저해제이다.

[0716] 몇몇 실시형태에서, 추가적인 항암제는 면역 관문 저해제이다. 몇몇 실시형태에서, 면역 관문 저해제는 프로그래밍된 사멸-리간드 1(PD-L1, 또한 B7-H1, CD274로서 공지됨), 프로그래밍된 사멸 1(PD-1), CTLA-4, PD-L2(B7-DC, CD273), LAG3, TIM3, 2B4, A2aR, B7H1, B7H3, B7H4, BTLA, CD2, CD27, CD28, CD30, CD40, CD70, CD80, CD86, CD137,CD160, CD226, CD276, DR3, GAL9, GITR, HAVCR2, HVEM, IDO1, IDO2, ICOS(유도성 T 세포 동시자극제), KIR, LAIR1, LIGHT, MARCO(콜라겐질 구조를 가지는 대식세포 수용체), PS(포스파티딜세린), OX-40, SLAM, TIGHT, VISTA, VTCN1의 저해제, 또는 임의의 이들의 조합이다. 몇몇 실시형태에서, 면역 관문 저해제는 PD-L1, PD-1, CTLA-4, LAG3 또는 TIM3의 저해제이다. 몇몇 실시형태에서, 면역 관문 저해제는 PD-L1의 저해제이다. 몇몇 실시형태에서, 면역 관문 저해제는 PD-1의 저해제이다. 몇몇 실시형태에서, 면역 관문 저해제는



CTLA-4의 저해제이다. 몇몇 실시형태에서, 면역 관문 저해제는 LAG3의 저해제이다. 몇몇 실시형태에서, 면역 관문 저해제는 TIM3의 저해제이다. 몇몇 실시형태에서, 면역 관문 저해제는 PD-L2의 저해제이다.

[0717] 몇몇 실시형태에서, 제제는 CD20 저해제와 조합하여 투여된다. 예시적인 CD20 저해제는 이브리투모맵 티옥세탄, 오파투무맵, 리투시맵, 토시투모맵 및 오비누투주맵을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0718] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 제제와 조합하여 사용되는 추가적인 항암제는 CDK4 저해제(예를 들어, 팔보시클립)를 포함한다.

[0719] 몇몇 실시형태에서, 추가적인 항암제는 프로테오솜 저해제이다. 몇몇 실시형태에서, 프로테아솜 저해제는 보르테조미드 또는 카르필조미드로부터 선택된다.

[0720] 몇몇 실시형태에서, 제제와 조합되어 사용될 수 있는 추가적인 항암제는 HDAC 저해제이다. 몇몇 실시형태에서, HDAC 저해제는 아백시노스타트 또는 이의 염이다. 몇몇 실시형태에서, 아백시노스타트 또는 이의 염은 아백시노스타트 HCl이다. 몇몇 실시형태에서, 아백시노스타트 또는 이의 염은 아백시노스타트 토실레이트이다.

[0721] 몇몇 실시형태에서, 제제와 조합되어 사용될 수 있는 추가적인 항암제는 MALT1 저해제, MCL-1 저해제, IDH1저해제, TLR 저해제 또는 PIM 저해제이다.

[0722] 몇몇 실시형태에서, 제제와 조합되어 사용될 수 있는 추가적인 항암제는 면역조절제이다. 예시적인 면역조절제는 레날리도마이드, 탈리도마이드 및 포말리도마이드를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0723] 개체가 자가면역 질환, 염증성 질환 또는 알레르기 질환을 겪거나 겪을 위험에 있을 때, 화합물 1은 임의의 조합으로 하기 치료제 중 하나 이상과 사용될 수 있다: 면역억제제(예를 들어, 타크롤리무스, 사이클로스포린, 라파마이신, 메토티렉세이트, 사이클로포스파마이드, 아자티오프린, 머캅토피린, 마이코페놀레이트 또는 FTY720), 글루코코르티코이드(예를 들어, 프레드니손, 코티손아세테이트, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손, 베타메타손, 트리암시놀론, 베클로메타손, 하이드로코티손아세테이트, 데옥시코르티코스테론 아세테이트, 알도스테론), 비스테로이드성 소염 약물(예를 들어, 살리실레이트, 아릴알칸산, 2-아릴프로피온산, N-아릴안트라닐산, 옥시캅, 록시브 또는 설포아닐리드), Cox-2 특이적 저해제(예를 들어, 발데록시브, 셀레록시브 또는 로페록시브), 레플루노마이드, 금 티오글루코스, 금 티오말레이트, 아우로핀, 셀파살라진, 하이드록시클로로퀸, 미노사이클린, TNF- $\alpha$  결합 단백질(예를 들어, 인플릭시맵, 에타네르셉트 또는 아달리무맵), 아바타셉트, 아나킨라, 인터페론- $\beta$ , 인터페론- $\gamma$ , 인터류킨-2, 알레르기 백신, 항히스타민제, 항류코트리엔제, 베타-작용제, 테오필린 또는 항콜린제.

#### [0724] 키트/제조 물품

[0725] 본 명세서에 기재된 용도의 치료학적 방법에서의 사용을 위해, 키트 및 제조 물품은 본 명세서에 또한 기재되어 있다. 이러한 키트는 하나 이상의 용기, 예컨대 바이알, 관 등을 수용하도록 구분된 캐리어, 포장재 또는 용기를 포함하고, 각각의 용기(들)는 본 명세서에 기재된 방법에서 사용되는 별개의 구성요소 중 하나를 포함한다. 적합한 용기는 예를 들어 병, 바이알, 주사기 및 시험관을 포함한다. 일 실시형태에서, 용기는 다양한 재료, 예컨대 유리 또는 플라스틱으로부터 형성된다.

[0726] 본 명세서에 제공된 제조 물품은 포장 재료를 함유한다. 약제학적 제품의 포장에 사용하기 위한 포장 재료는 예를 들어 미국 특허 제5,323,907호를 포함한다. 약제학적 포장 재료의 예는 블리스터 팩, 병, 관, 백, 용기, 병, 및 선택된 제제 및 의도된 투여 방식 및 치료에 적합한 임의의 포장 재료를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0727] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물은 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 제형을 함유할 수 있는 포장재 또는 분배기 장치에 제시된다. 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물은 단독으로 포장되거나, 또 다른 화합물 또는 또 다른 성분 또는 첨가제와 포장된다. 몇몇 실시형태에서, 포장재는 약제학적 조성물의 하나 이상의 성분으로 충전된 하나 이상의 용기를 함유한다. 몇몇 실시형태에서, 포장재는 금속 또는 플라스틱 호일, 예컨대 블리스터 팩을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 포장재 또는 분배기 장치는 투여를 위한 설명서, 예컨대 신생물 질환을 치료하기 위한 화합물 또는 조성물을 투여하기 위한 설명서가 동반된다. 몇몇 실시형태에서, 포장재 또는 분배기는 의약품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관이 규정한 형태의 용기와 연관된 통지서가 동반되고, 이 통지서는 인간 또는 수의학적 투여를 위한 약물의 형태의 기관에 의한 허가를 반영한다. 몇몇 실시형태에서, 이러한 통지서는 예를 들어 약물의 처방을 위해 미국 식품의약청에 의해 허가된 라벨링, 또는 허가된 제품 인서트이다. 몇몇 실시형태에서, 상용성 약제학적 담체 중에 제제화된 본 명세서에 기



재된 화합물을 포함하는 조성물은 제조되고, 적절한 용기 내에 배치되고, 표시된 적응증의 치료를 위해 표시된다.

[0728] 예를 들어, 용기(들)는 임의로 본 명세서에 개시된 바와 같은 또 다른 물질과 조성물 또는 조합으로 화합물 1을 포함한다. 이러한 키트는 임의로 본 명세서에 기재된 방법에서 이의 사용과 관련한 확인 설명 또는 라벨 또는 설명서를 포함한다.

[0729] 키트는 내용물을 수록한 라벨 및/또는 사용을 위한 설명서, 및 사용을 위한 설명서를 가지는 포장 인서트를 통상적으로 포함한다. 일련의 설명서가 또한 통상적으로 사용될 것이다.

[0730] 일 실시형태에서, 라벨은 용기와 연관되거나 용기 상에 있다. 일 실시형태에서, 라벨을 형성하는 철자, 숫자 또는 다른 부호가 용기 자체에 부착되거나 몰딩되거나 에칭될 때 라벨은 용기 상에 있고; 라벨이 예를 들어 포장 인서트로서 용기를 또한 보유하는 리셉터클 또는 캐리어 내에 존재할 때 라벨은 용기와 연관된다. 일 실시형태에서, 라벨은 내용물이 특정한 치료학적 용도를 위해 사용되어야 하는지를 표시하도록 사용된다. 라벨은 예컨대 본 명세서에 기재된 방법에서 내용물의 사용을 위한 지시를 또한 표시한다.

[0731] 소정의 실시형태에서, 약제학적 조성물은 본 명세서에 제공된 화합물을 함유하는 하나 이상의 단위 제형을 함유하는 팩 또는 분배기 장치에 제시된다. 팩은 예를 들어 금속 또는 플라스틱 호일, 예컨대 블리스터 팩을 함유한다. 일 실시형태에서, 팩 또는 분배기는 투여에 설명서가 동반된다. 일 실시형태에서, 팩 또는 분배기는 또한 의약품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관이 규정한 형태의 용기와 연관된 통지서가 동반되고, 이 통지서는 인간 또는 수의학적 투여를 위한 약물의 형태의 기관에 의한 허가를 반영한다. 이러한 통지서는 예를 들어 약물의 처방을 위해 미국 식품의약청에 의해 허가된 라벨링, 또는 허가된 제품 인서트이다. 일 실시형태에서, 상용성 약제학적 담체 중에 제제화된 본 명세서에 제공된 화합물을 함유하는 조성물은 또한 제조되고, 적절한 용기 내에 배치되고, 표시된 적응증의 치료를 위해 표시된다.

# [0732] 실시예

[0733] 본 명세서에 개시된 방법을 실행하기 위한 하기 성분, 제제, 공정 및 절차는 상기 기재된 것에 상응한다.

## [0734] 실시예 1: 이브루티닙의 고장입의 정제 제제의 제조를 위한 습식 과립화 방법

[0735] 고전단 혼합기에 표 1A-1F에 기재된 바대로 W/W 비율로 이브루티닙, 과립내 성분, 예컨대 락토스 1수화물, 임의로 미정질 셀룰로스 및 임의로 크로스카르멜로스 나트륨 및 하이드록시프로필셀룰로스를 충전하였다. 이후, 성분들을 혼합하고, 물(또는 수성 결합제 용액)을 점진적으로 첨가하였다. 과립화 시, 건조 감량(LOD)이 1.5% 미만일 때까지, 습식 과립을 60℃의 입구 온도를 가지는 유체층 건조기 내에서 건조시켰다. 이후, 건조된 과립화 재료를 0.04인치 스크린이 구비된 코밀(comil)을 통해 통과시켰다. 이후, 과립의 성분, 예컨대 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨 및 콜로이드성 이산화규소를 블렌더 내에서 과립과 20분 동안 혼합하였다. 스테아르산마그네슘을 블렌더에 충전하였다. 최종 혼합물을 또 다른 2분 동안 블렌딩하였다. 이후, 최종 블렌드를 배출시키고 정제로 압축하였다. 정제를 사용까지 실온에서 저장하였다.

[0736] 하기 표 1A-1F에 기재된 습식 과립화 정제 제제 W1-W19, W22, W23-W24, 및 BK01-BK02, BK04, BK06-BK09, BK21A 및 BK21B를 상기 기재된 바대로 또는 이와 유사하게 제조하였다.

표 1A: 습식 과립화 정제 제제

	w1		w2		w3		w4		w5		w6		w7	
	중량%	mg/정제	중량%	mg/정제	중량%	mg/정제	중량%	mg/정제	중량%	mg/정제	중량%	mg/정제	중량%	mg/정제
이브루티닙	60.0	560.0	60.0	560.0	60.0	560.0	60.0	560.0	60.0	560.0	60.0	560.0	70.0	560.0
MCC(아비셀 PH101)	12.5	116.7	12.5	116.7	10.75	100.3	25.0	233.3	-	-	12.5	116.7	15.0	120.0
락토스 1수화물 (패스트 플로 316)	12.5	116.6	12.5	116.6	10.75	100.3	-	-	25.0	233.3	-	-	-	-
만니톨(겔리톨 100 SD)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12.5	116.6	-	-
하이드록시프로필셀룰로스 (크루셀 EXF)	3.0	28.0	3.0	28.0	-	-	3.0	28.0	3.0	28.0	3.0	28.0	3.0	24.0
PVP K30	-	-	-	-	6.5	60.7	-	-	-	-	-	-	-	-
SLS(클리포르 파인)	-	-	3.0	28.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
소제(과립내)	88.0	821.3	91.0	849.3	88.0	821.3	88.0	821.3	88.0	821.3	88.0	821.3	88.0	704.0
SLS(클리포르 파인)	6.0	56.0	3.0	28.0	6.0	56.0	6.0	56.0	6.0	56.0	6.0	56.0	6.0	48.0
크로스카르멜로스 Na (Ac-Di-Sol)	5.0	46.7	5.0	46.7	5.0	46.7	5.0	46.7	5.0	46.7	5.0	46.7	5.0	40.0
이산화규소(카보실 M5P)	0.5	4.7	0.5	4.7	0.5	4.7	0.5	4.7	0.5	4.7	0.5	4.7	0.5	4.0
스테아르산마그네슘	0.5	4.6	0.5	4.6	0.5	4.6	0.5	4.6	0.5	4.6	0.5	4.6	0.5	4.0
전체	100	933.3	100	933.3	100	933.3	100	933.3	100	933.3	100	933.3	100%	800.0

[0737]

표 1B: 습식 과립화 정제 제제

	W8	W10	W 9	W11
이브루티닙	60.0%	60.0%	70.0%	70.0%
MCC(아비셀 PH101)	14.0%	13.5%	9.0%	8.5%
락토스 모노(페스트 플로 316)	14.0%	13.5%	9.0%	8.5%
크로스카르멜로스 Na(Ac-Di-Sol)	-	2.5%	-	3.0%
하이드록시프로필셀룰로스 (크루셀 EXF)	-	1.0%	-	-
소계(과립내)	88.0%	90.5%	88.0%	90.0%
SLS(콜리포르 파인)	6.0%	6.0%	6.0%	6.0%
크로스카르멜로스 Na(Ac-Di-Sol)	5.0%	2.5%	5.0%	3.0%
이산화규소(카보실 M5P)	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%
스테아르산마그네슘	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%
전체	100.0%			

[0738]

표 1C: 습식 과립화 정제 제제

	W12	W13	W14	W15	W16
이브루티닙	60.0%	60.0%	70.0%	70.0%	70.0%
MCC(아비셀 PH101)	12.0%	12.0%	7.0%	7.0%	-
락토스 모노(페스트 플로 316)	12.0%	12.0%	7.0%	7.0%	14.0%
크로스카르멜로스 Na(Ac-Di-Sol)	5.0%	5.0%	5.0%	5.0%	5.0%
하이드록시프로필셀룰로스(SSL)	2.0%	-	2.0%	-	-
포비돈(K25)	-	2.0%	-	2.0%	2.0%
소계(과립내)	91.0%				
SLS(콜리포르 파인)	6.0%	6.0%	6.0%	6.0%	6.0%
크로스카르멜로스 Na(Ac-Di-Sol)	2.0%	2.0%	2.0%	2.0%	2.0%
이산화규소(카보실 M5P)	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%
스테아르산마그네슘	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%
전체	100.0%				

[0739]

표 1D: 습식 과립화 정제 제제

성분	블렌드					
	W17	W18	W19	W21	W23	W24
과립내						
이브루티닙	70.00%	70.00%	70.00%	70%	70%	70%
락토스 (패스트 플로 316)	14.00%	14.00%	14.00%	13.00%	13.00%	14.00%
PVP K25	2.00%	2.00%	2.00%	3.00%	3.00%	2.00%
크로스카르멜로스 Na(Ac-Di-Sol)	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%
SLS(콜리포르 파인)	1.00%	0.00%	0.00%	1.00%	1.00%	1.00%
폴록사머			1.00%			
트윈 80		0.50%				
소계(과립내)	92.00%	91.50%	92.00%	92.00%	92.00%	92.00%
물	35%	35%	35%	35%	40%	40%
과립외						
	17A	17B	17C			
락토스 (패스트 플로 316)	5.00%	0.00%	0.00%	5.50%	5.00%	5.00%
시트르산		5.00%				
폴록사머			5.00%			
크로스카르멜로스 Na(Ac-Di-Sol)	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%
이산화규소 (카보실 M5P)	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%
스테아르산마그네슘	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%
전체	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%

표 1E: 습식 과립화 정제 제제

성분	BK01	BK02	BK04	BK06	BK07	BK08	BK09	BK10
과립내								
이브루티닙	70.00%	70.00%	70.00%	70.00%	70%	70%	70%	70%
락토스 (패스트 플로 316)	14.00%	14.00%	14.00%	13.00%	14.00%	6.00%	5.00%	16%
포비돈(PVP K25)	2.00%	2.00%	2.00%	3.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.0%
크로포비돈	5.00%	10.00%	0	5.00%	5.00%	15.0%	15.0%	10.0%
나트륨 전분 글라이콜레이트	0	0	5.00%	0	0	0	0	0
SLS (콜리포르 파인)	1.00%	1.00%	0.00%	1.0%	3.00%	1.00%	3.00%	1.0%
소계(과립내)	92.00%	97.00%	92.0%	92.00%	94.00%	94.00%	95.00%	99.0%
과립외								
	BK01A	BK01B						
락토스 (패스트 플로 316)	5.00%	2.00%	2.00%	5.0%	5.0%	3.00%	5.00%	4.00%
크로스포비돈	2.00%	5.00%	0	0	2.00%	2.00%	0	0
나트륨 전분 글라이콜레이트	0	0	0	2.00%	0	0	0	0
이산화규소 (카보실 M5P)	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%
스테아르산마그네슘	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%
전체	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.0%

표 1F: 습식 과립화 정제 제제

성분	BK21A	BK21B
이브루티닙(과립내)	70%	70%
락토스 1 수화물(과립내)	14%	14%
미결정질 셀룰로스(과립외)	5%	2%
결합제(PVP K25)(과립내)	2%	2%
SLS(과립내(%)/과립외(%))	1%(1/0)	4%(1/3)
크로스카르멜로스 나트륨(과립내/과립외(%))	7%(5/2)	7%(5/2)
콜로이드성 이산화규소(과립외)	0.5%	0.5%
Mg 스테아레이트(과립외)	0.5%	0.5%

## 실시예 2: 이브루티닙 정제 제제의 제조를 위한 건식 과립화 방법

이브루티닙, 미정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨 및 임의로 스테아르산마그네슘을 1000마이크론 체를 통해 통과시켰다. 이후, 혼합물을 10분 동안 블렌딩하였다. 예비 블렌딩을 롤러 압축기에 충전하고, 0.6kN/cm로 압축하였다. 생성된 리본을 0.8mm 스크린이 구비된 진동 밀을 통해 통과시켰다. 이후, 분쇄된 과립을 과립외 성분: 미정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨, 황산 라우릴 나트륨 및 임의로 스테아르산마그네슘과 배합하고 10분 동안 블렌딩하였다. 이후, 블렌드를 단일 스테이션 매뉴얼 프레스를 사용하여 정제로 압축하였다.

하기 표 2에 기재된 건식 과립화 정제 제제 D1 및 D5를 상기한 바대로 제조하였다.

표 2: 건식 과립화 정제 제제

성분	D1		D5	
	중량%	mg/정제	중량%	mg/정제
이브루티닙	50.00	560.0	42.42	560.0
MCC(아비셀 PH101)	30.00	336.0	45.88	605.7
크로스카르멜로스 Na (Ac-Di-Sol)	4.00	44.8	3.97	52.4
SLS(폴리포르 파인)	3.40	38.1	2.85	37.6
스테아르산마그네슘	-	-	0.24	3.2
소계(과립내)	87.40	978.9	95.36	1258.9
MCC(아비셀 PH200)	7.50	84.0	-	-
SLS(폴리포르 파인)	1.60	17.9	1.39	18.3
크로스카르멜로스 Na (Ac-Di-Sol)	3.00	33.6	3.00	39.6
스테아르산마그네슘	0.50	5.6	0.24	3.2
전체	100.00	1120.0	100.00	1320.1

## 실시예 3: 이브루티닙의 속방성 고장입의 정제 제제의 제조

실시예 1로부터의 절차에 따라 표 3에 기재된 성분을 사용하여 속방성 정제 제제를 제조하였다.

표 3: 속방성 정제 제제의 성분

성분	범위
이브루티닙	80 내지 90%
락토스	0 내지 10%
크로스카르멜로스 나트륨	1 내지 10%
미결정질 셀룰로스	0 내지 10%
콜로이드성 이산화규소	0 내지 1%
스테아르산마그네슘	0.25% 내지 2.5%
전체	정제 중량 범위: 622 mg 내지 700 mg



[0750] 실시예 4: 이브루티닙의 캡슐 제제의 제조

[0751] 캡슐 제제 A 제조 공정은 하기 단계를 포함한다: 표시된 양의 성분을 칭량하고, 함께 혼합하고, 적절한 크기 캡슐에 첨가하고, 캡슐을 단았다. 사용까지 캡슐을 실온에서 저장하였다.

[0752] 실시예 5: 이브루티닙 및 이브루티닙 캡슐 제제의 고장입의, 습식 및 건식 과립화 정제 제제의 생체내 평가

[0753] 라틴 스퀘어 크로스오버 설계에서 투여된 140mg의 이브루티닙 제제의 단일 경구 투여 후 공복 수컷 비글 개에서 상이한 습식 과립화(각각 실시예 1에서 제제 W8, W10 및 W11에 상응하는 제제 B, C 및 D) 및 건식 과립화(각각 실시예 2에서 제제 D1 및 D5에 상응하는 제제 E 및 F) 정제 제제에 대한 캡슐(제제 A) 중의 이브루티닙의 약물력학을 연구하였다. 각각의 군에서의 내부 대조군으로서 캡슐에 의해 2개의 평행 군에서 습식 과립화(제제 B, C 및 D) 및 건식 과립화(제제 E 및 F) 정제를 연구하였다. 정제 제제 조성물 및 약물 로드는 표 4에 제시되어 있다.

표 4: 이브루티닙 정제 제제 - 약물 장입 및 조성물

제제	A	B	C	D	E	F
공정	--	습식	습식	습식	건식	건식
성분	w/w %	w/w %	w/w %	w/w %	w/w %	w/w %
이브루티닙	42.0	60.0	60.0	70.0	50.0	42.0
락토스 1 수화물 NF	0	14	13.5	8.5	0	0
미결정질 셀룰로스 NF	46.5	14	13.5	8.5	37.5	46.5
하이드록시프로필 셀룰로스 NF	0	0	1.0	0	0	0
크로스카르멜로스 나트륨 NF	7.0	5.0	5.0	6.0	7.0	7.0
황산 라우릴 나트륨 NF	4.0	6.0	6.0	6.0	5.0	4.0
콜로이드성 이산화규소 NF	0	0.5	0.5	0.5	0	0
스테아르산마그네슘 NF	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
정제 중량	333.3	233.3	233.3	200.0	280.0	333.3

[0754]

[0755] 도 1 및 도 2는 공복 비글 개(용량 = 140mg)에게 각각 3개의 상이한 습식 및 2개의 건식 이브루티닙 정제 제제의 단일 경구 용량 투여 후 이브루티닙의 평균 혈장 농도-시간 프로필을 나타낸다. 일반적으로, 시험된 모든 습식 과립화 제제 정제(B, C 및 D)는 캡슐 제제와 필적하는 농도를 나타냈다. 구체적으로, 습식 과립화 정제 제제 B, C 및 D는 72 내지 110%의 범위의 평균 %  $F_{rel}$  값을 나타냈다(표 5). 그러나, 건식 과립화 정제 제제, E 및 F는 43 내지 52%의 범위의 평균 %  $F_{rel}$  값으로 캡슐과 비교하여 더 낮은 농도를 나타냈다(표 6). 더욱이, 이브루티닙 노출의 감소한 변동성이 캡슐 제제와 비교할 때 습식 과립화 제제에 의해 관찰되었다(표 5 및 표 7). 몇몇 실시형태에서, 정제 제제는, 공복 및 공급 조건 하에 투여될 때,  $C_{max}$  및 AUC 둘 다에 대한 CV(%)의 면에서 이브루티닙 노출의 예상치 못한 낮은 변동을 제공하고, 예를 들어 캡슐 제제 A 및 정제 제제 BK02 및 BK21A와 비교된 제제 BK21B를 참조한다(표 7). 몇몇 실시형태에서, 정제 제제는, 공복 조건과 비교된, 공급 조건 하에 투여될 때,  $C_{max}$  및  $T_{max}$ 에서의 식품 효과의 예상치 못한 부재를 제공하고, 이것은, 식품과 섭취될 때 또는 식품 없이, 더 예측 가능한 치료 효과 및 부작용을 발생시키는 것으로 생각되고, 예를 들어 표 7을 참조한다.



표 5: 공복 비글 개(n = 7)에 대한 3 개의 상이한 습식 정제 이브루티닙 제제의 단일 용량 투여 후 평균(%CV) 이브루티닙 혈장 PK 매개변수

제제	용량 (mg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC (ng·h/mL)	F <sub>rel</sub> (%)
A(캡슐)	140	32.1(93.7)	2.36	ND	146(106)	N/A
B(습식 W8)	140	20.7(54.1)	1.64	ND	63.2(37.7)	96(63.1)
C(습식 W10)	140	22.6(86.1)	1.46	1.10 <sup>a</sup>	72.6(66.1)	72(53.2)
D(습식 W11)	140	23.0(86.9)	2.00	6.50 <sup>b</sup> (36.5)	93.3(92.8)	110(83.3)

F<sub>rel</sub>: 크로스오버 방식으로 캡슐 및 정제 제제 둘 다를 받은 각각의 개에 대해 (AUC 제제 B, C, D, E 또는 F/AUC 제제 A) \* 100; <sup>a</sup>n = 1; <sup>b</sup>n = 3; N/A: 적용 불가; ND: 결정되지 않음

[0756]

표 6: 공복 비글 개(n = 8)에 대한 2 개의 상이한 건식 정제 이브루티닙 제제의 단일 용량 투여 후 평균(%CV) 이브루티닙 혈장 PK 매개변수

제제	용량 (mg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC (ng·h/mL)	F <sub>rel</sub> (%)
A(캡슐)	140	29.9(90.2)	5.81	ND	161(105)	N/A
E(Dry D1)	140	10.2(78.9)	2.72	ND	45.1(43.7)	42.6(64.7)
F(Dry D5)	140	10.1(49.5)	2.50	ND	59.9(77.3)	51.6(66.5)

F<sub>rel</sub>: 크로스오버 방식으로 캡슐 및 정제 제제 둘 다를 받은 각각의 개에 대해 (AUC 제제 B, C, D, E 또는 F/AUC 제제 A) \* 100; <sup>a</sup>n = 1; <sup>b</sup>n = 3; N/A: 적용 불가; ND: 결정되지 않음

[0757]

표 7: 공복 및 공급 상태 하에 개에서의 캡슐 및 3 개의 정제 제제(140 mg 용량)의 비교

제제		C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sup>a</sup> (ng·h/mL)	F <sub>rel</sub> <sup>b</sup> 정제/캡슐 (%)		F <sub>rel</sub> 공급/공복 (%)	
						C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>max</sub>	AUC
A (캡슐)	공급 <sup>c,d</sup>	251 (78.6) <sup>e</sup>	3.20	1.74	892 (70.7)	NA	NA	89.7	117
	공복 <sup>f,g</sup>	419 (57.1)	1.63	2.23	1010 (52.7)	NA	NA		
BK02	공급 <sup>h</sup>	352 (54.3)	2.00	1.92	991 (42.2)	236	146	84.1	107
	공복	494 (54.0)	1.19	2.20	1000 (52.9)	150	112		
BK21A	공급	287 (75.5)	2.93	1.63	878 (60.5)	172	119	92.1	99.2
	공복	370 (73.5)	1.47	2.47	1000 (64.6)	111	108		
BK21B	공급	367 (51.1)	1.80	1.73	1014 (37.5)	227	146	104	136
	공복	363 (45.6)	1.44	1.85	840 (36.3)	152	134		

<sup>a</sup>: AUC<sub>last</sub>

<sup>b</sup>: 크로스오버 방식으로 캡슐 및 정제 제제 둘 다를 받은 각각의 개에 대해 계산됨.

<sup>c</sup>: 공급된 개는 투약 전 15 분에 액체 농축 식이가 투여됨.

<sup>d</sup>: n = 15

<sup>e</sup>: % 변동 계수(CV), 값은 평균(%CV)으로 제시됨.

<sup>f</sup>: 공복 개는 투약 전 45 분에 12 mg/kg 이하 펜타가스트린이 투여됨.

<sup>g</sup>: n = 16

<sup>h</sup>: n = 14

[0758]

- [0759] 실시예 6: 이브루티닙 캡슐 제제 A와 비교된 건강한 성인 개체에서의 이브루티닙 정제 제제의 약물력학을 평가하기 위한 단일 용량, 오픈 라벨, 무작위화, 크로스오버 연구
- [0760] 이것은 건강한 성인에서의 단일 센터, 오픈 라벨, 무작위화, 크로스오버, 단일 용량 연구이다. 서면 동의를 제공한 후, 21일(-21일 내지 -2일) 내에 대상체를 스크리닝하였다.
- [0761] **포함의 주요 기준:** 18세 내지 55세(포함)의 건강한 남성 및 여성; 18 내지 30kg/m<sup>2</sup>(포함)의 체질량지수(BMI), 및 50kg 이상의 체중. 여성은 폐경 후 또는 외과적으로 불임이어야 한다.
- [0762] 적절한 대상체는, 각각의 용량 전에 적어도 10시간 공복 후, 각각의 치료 기간의 1일에 240ml의 비탄산수와 함께, (캡슐당 140mg의 이브루티닙을 포함하는 캡슐 제제 A 또는 정제당 560mg의 이브루티닙을 포함하는 정제 제제로) 이브루티닙 560mg의 단일 경구 용량을 받았다. 물은 각각의 용량 후 2시간에 시작하여 임의로 허용되고, 점심은 각각의 용량 후 4시간에 시작하여 제공되었다.
- [0763] 투약 전 및 각각의 치료 기간에서 투약 후 48시간에 걸쳐 이브루티닙의 약물력학(PK) 분석을 위한 혈액 샘플을 수집하였다.
- [0764] 연구의 전체 기간은 대략 70일(21일 스크리닝 기간, 4 x 3일 치료 기간과 기간 사이의 7일 세척, 및 7일 추적 관찰 단계)이었다.
- [0765] 하기를 포함하는 PK 매개변수가 계산되고, 결과는 표 8에 있다:
- [0766] C<sub>max</sub>: 최대 관찰된 농도
- [0767] T<sub>max</sub>: 최대 관찰된 농도에 도달하는 시간
- [0768] AUC<sub>last</sub>: 0시간으로부터 마지막 시점의 농도-시간 곡선 하 면적
- [0769] AUC<sub>∞</sub>: 0시간으로부터 무한 시간의 농도-시간 곡선 하 면적

[0770]  $t_{1/2}$ : 반로그 약물 농도-시간 곡선의 말단 기울기와 연관된 겔보기 제거 반감기

표 8: 약물력학 매개변수 및 결과

치료	N		$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	$AUC_{last}$ (ng·h/mL)	$AUC_{inf}$ (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
이브루티닙 캡슐 제제 A (4 x 140 mg /캡슐)	32	평균	48.6	1.64	379	465 <sup>a</sup>	9.5 <sup>a</sup>
		SD	36.0	1.09	248	248	3.5
		범위	7.50-184	0.5-4	118-1100	206-1120	5.9-20.0
		%CV	74.1	66.2	62.4	53.4	36.9
화장품용 필름 코팅제 - 오파드라이 II 화이트에 의해 코팅된 이브루티닙 정제 제제 BK21A(560 mg /정제)	22	평균	47.7	2.80	413	472 <sup>b</sup>	8.3 <sup>b</sup>
		SD	43.7	4.88	227	246	1.9
		범위	7.50-181	1-24	135-1040	155-1060	5.9-13.1
		%CV	91.6	174	55.0	52.0	22.8
화장품용 필름 코팅제 - 오파드라이 II 화이트에 의해 코팅된 이브루티닙 정제 제제 BK21B(560 mg /정제)	21	평균	35.5	1.90	355	411 <sup>c</sup>	7.8 <sup>c</sup>
		SD	21.9	1.28	135	130	2.0
		범위	7.90-96.0	1-6	74.2-692	182-696	5.3-13.2
		%CV	61.6	67.2	38.1	31.7	26.1

<sup>a</sup> n = 22; <sup>b</sup> n = 16; <sup>c</sup> n = 13

[0771]

[0772] 몇몇 실시형태에서, 고장입의 정제 제제는 캡슐 제제(예를 들어, BK21A)와 유사한 약제학적으로 허용 가능한 특성 및 원하는 PK 특성, 예컨대 높은  $C_{max}$  둘 다를 보유한다.

[0773] 실시예 7: 만성 림프구성 백혈병에서의 화합물 1의 안전성 및 관용성 연구

[0774] 목적: 이 연구의 목적은 B 세포 만성 림프구성 백혈병/소형 림프구성 림프종/미만성 고분화된 림프구성 림프종을 가지는 환자에서의 경구로 투여된 화합물 1(420mg/일)의 고장입의 정제의 안전성 및 최적 용량을 평가하는 것이다.

[0775] 1차 결과 측정: 화합물 1의 안전성 및 관용성(부작용의 빈도, 중증도 및 관련성).

[0776] 2차 결과 측정: 약물력학/약물학적 평가. 종양 반응 - CLL 및 SLL(B 세포 림프종)에 대한 최신 가이드라인에 의해 한정된 바와 같은 전체 반응 속도 및 반응의 기간.

[0777] 적격성: 18세 이상; 성별 둘 다 적격이다.

[0778] 포함 기준: 1. 오직 치료 미경험 군을 위해: NCI 또는 국제간 작업 그룹(International Working Group) 가이드라인 11-14에 의해 치료를 요하는, CLL/SLL의 확진된 진단을 가지는 65세 이상의 남성 및 여성. 2. 오직 재발성/불응성 그룹의 경우: 치료에 비반응성인(즉, CLL/SLL에 대한 2개 이상의 이전의 치료에 실패함 및 CLL을 가지는 대상체에 대해 적어도 1 섭생은 푸린 유사체[예를 들어, 플루다라빈]를 가져야 함), 재발성/불응성 CLL/SLL의 확진된 진단을 가지는 18세 이상의 남성 및 여성. 3. 40kg 이상의 체중. 4. 2 이하의 ECOG 성능 상태. 5. 성적으로 왕성하고 임신할 수 있는 경우, 연구 동안 및 연구 약물의 마지막 용량 후 30일 동안 피임제의 사용에 동의. 6. 어려움 없이 정제를 삼키는 것을 포함하는, 이 연구 프로토콜에서의 모든 필요한 평가 및 절차에 참여하고자 하고 할 수 있음. 7. 연구의 목적 및 위험을 이해하고, (국가 및 지방 개인 프라이버시 규제에 따라) 보호된 건강 정보를 사용하도록 서명되고 날짜기제된 동의서 및 권한을 제공할 수 있음.

[0779] 배제 기준: 1. 조사자의 의견으로, 대상체의 안전성을 손상시키거나, 화합물 1 PO의 흡수 또는 대사를 방해하거나

나, 연구 결과를 부당한 위험에 넣는, 삶을 위협하는 병, 의학 병태 또는 장기 시스템 기능이상. 2. 연구 약물의 제1 용량 전 4주 내에 임의의 면역치료제, 화학치료제, 방사선치료 또는 실험적 치료(연구 약물 투여 전에 1주 세척을 요하지만 허용된 질환 관련 증상에 대한 코티코스테로이드). 3. 림프종에 의한 중추 신경계(CNS) 관여. 4. 연구 약물의 제1 용량 전 4주 내에 대수술. 5.  $1.5 \times$  기관의 정상 상한(ULN) 초과 크레아티닌;  $1.5 \times$  ULN(길버트병 때문이 아닌 경우) 초과 전체 빌리루빈; 및, 질환 관련되지 않은 경우,  $2.5 \times$  ULN 초과 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) 또는 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT). 6. QT 연장 또는 다형성 심실빈맥을 발생시키는 것으로 알려진 약제의 공존 사용. 7. 좌측속지 차단, 2차 정도 AV 차단 유형 II, 3차 정도 차단, 서맥 및 470msec 초과 QTc를 포함하는 중요한 스크리닝 심전도(ECG) 비정상. 8. 수유 또는 임신.

**[0780] 실시예 8: 재발성/불응성 외투 세포 림프종(MCL)을 가지는 대상체에서의 화합물 1의 안전성 및 효율**

**[0781]** 이 실험의 1차 목적은 외투 세포 림프종(MCL)을 가지는 재발성/불응성 대상체에서의 화합물 1의 효율을 평가하는 것이다. 2차 목적은 이 집단에서 화합물 1(정제의 형태의 560mg/일)의 고정된 1일 투약 섭생의 안전성을 평가하는 것이다.

**[0782]** 1차 결과 측정: 화합물 1에 대한 반응에 의해 참가자의 수를 측정하기 위해.

**[0783]** 2차 결과 측정: 안전성 및 관용성의 측정치로서 부작용을 가지는 참가자의 수를 측정하기 위해. 신체가 연구 약물에 대해 어떻게 반응하는지를 결정하는 것을 돕도록 약물력학을 측정하기 위해. 환자 보고된 결과(건강 관련 삶의 질을 결정하는 데 있어서 참가자 보고된 결과의 수를 측정하기 위해).

**[0784]** 적격성: 18세 이상; 성별 둘 다 적격이다.

**[0785]** 포함 기준: 18세 이상의 남성 및 여성. 2 이하의 ECOG 성능 상태. 사이클린 D1 또는 t(11;14)의 과발현의 기록을 갖는, 병리학적으로 확진된 MCL, 및 가장 긴 직경이 2cm 이상이고 2의 수직 치수가 측정 가능한 횡단 영상화에서 측정 가능한 질환. 가장 최근의 치료 섭생에 의한, 보고된 적어도 부분 반응(PR)의 달성의 실패, 또는 가장 최근의 치료 섭생 후 보고된 질환 진행 질환. MCL에 대한 적어도 1, 그러나 5 이하의, 이전의 치료 섭생(주의: 단일 물질로서 또는 병용 치료 섭생의 일부로서, 보르테조미에 의한 이전의 치료의 2회 이상의 사이클을 받은 대상체는 보르테조미 노출된 것으로 생각될 것이다.). 어려움 없이 정제를 삼키는 것을 포함하는, 이 연구 프로토콜에서의 모든 필요한 평가 및 절차에 참여하고자 하고 할 수 있음. 연구의 목적 및 위험을 이해하고, (국가 및 지방 개인 프라이버시 규제에 따라) 보호된 건강 정보를 사용하도록 서명되고 날짜기제된 동의서 및 권한을 제공할 수 있음.

**[0786]** 주요 배제 기준: 이전에, 연구 약물의 제1 용량의, 3주 내의 화학치료제, 6주 내의 나이트로소유레아, 4주 내의 치료학적 항암 항제, 10주 내의 방사선- 또는 독소-면역접합제, 3주 내의 방사선 치료, 또는 2주 내의 대수술. 조사자의 의견으로, 대상체의 안전성을 손상시키거나, 화합물 1 고장입의 정제의 흡수 또는 대사를 방해하거나, 연구 결과를 부당한 위험에 넣는, 임의의 삶을 위협하는 병, 의학 병태 또는 장기 시스템 기능이상. 스크리닝의 6개월 내에 임상적으로 중요한 심혈관 질환, 예컨대 조절되지 않는 또는 증상성 부정맥, 율혈성 심부전 또는 심근경색, 또는 뉴욕 심장 협회 기능 분류에 의해 정의된 임의의 클래스 3 또는 4 심장 질환. 흡수불량 증후군, 위장 기능에 상당히 영향을 미치는 질환, 또는 위 또는 소장의 절제 또는 궤양성 결장염, 증상성 염증성 장 질환, 또는 부분 또는 완전 장 폐색. 임의의 하기 실험실 비정상: 1. 보고된 골수 관여가 없는 경우,  $750 \text{ 개 세포/mm}^3 (0.75 \times 10^9 / \ell)$  미만의 절대 호중구 수(ANC). 2. 수혈 지원과 무관하게, 보고된 골수 관여가 없는 경우,  $50,000 \text{ 개 세포/mm}^3 (50 \times 10^9 / \ell)$  미만의 혈소판 수. 3.  $3.0 \times$  정상 상한(ULN) 이상의 혈청 아스파르테이트 트랜스아미나제(AST/SGOT) 또는 알라닌 트랜스아미나제(ALT/SGPT). 4.  $2.0 \times$  ULN 초과 크레아티닌.

**[0787] 실시예 9: 고위험 만성 림프구성 백혈병 및 소형 림프구성 림프종 환자에서의 화합물 1 및 리툭시맙의 조합의 2상 연구**

**[0788]** 목적: 이 임상 조사 연구의 목적은 리툭시맙과 조합된 화합물 1이 만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 소형 림프구성 림프종(SLL)을 조절하는 것을 도울 수 있는지를 배우는 것이다. 이 조합의 안전성이 또한 연구될 것이다.

**[0789]** 리툭시맙( $375 \text{ mg/m}^2$ )은 1일, 8일, 15일 및 22일에 정맥내(IV) 제공될 것이고, 이후 사이클 2 내지 6 동안 오직 1일에 4주마다 1회 지속하였다. 화합물 1은 매일 경구로  $420 \text{ mg}$ (1개의  $420 \text{ mg}$  정제)의 용량으로 사이클 1의 2일에 시작할 것이고, 매일 지속할 것이다.

**[0790]** 1차 결과 측정: 진행 무 생존(PFS)[시간 프레임: 3개월] - 치료로부터 진행성 질환 또는 사멸(어떤 것이든 먼저



일어나는 것)로의 시간 간격으로 정의된 진행 무 생존. 완전 관해(CR), 부분 관해(PR) 또는 안정한 질환(SD)의 환자는 모두 진행 무로 계산된다. 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 방법을 이용하여 예상된 생존 또는 진행까지 시간 함수.

[0791] 2차 결과 측정: 독성[시간 프레임: 3개월] - 유형, 빈도 및 중증도에 의해 보고된 독성. 선택된 부작용 및 실험실 측정에 대해 표로 된 환자마다의 최악의 독성 등급. 베타(1,1)에 따라 독성의 선형적 확률을 가정함으로써 베이저언 모델(베타-이항식)에 기초하여 모니터링된 독성(등급 3 또는 4).

[0792] 적격성: 18세 이상; 성별 둘 다가 적격이다.

[0793] 포함 기준: 1. 환자는 고위험 CLL/SLL의 진단을 받고, 이전의 치료의 3선까지에 의해 이전에 치료되어야 한다. 고위험 CLL 및 고위험 SLL은 17p 결실 또는 11q 결실 또는 TP53 돌연변이의 존재에 의해 정의된다. 이전의 제1선 화학면역치료제, 예컨대 FCR 섭생 후 3년 미만의 짧은 관해 기간을 가지고, 세포유전적 비정상성의 존재 또는 부재에 무관하게 또한 고위험 CLL/SLL의 기준을 충족시키는, 임의의 CLL 및 SLL 환자. 2. 17p 결실 또는 TP53 돌연변이를 가지는 CLL 및 SLL 환자는 임의의 이전의 치료를 받는 것이 필요하지 않을 것이고, 표준 최전선 화학면역치료제에 대한 CLL/SLL 환자의 불량한 결과를 고려하면, 이러한 환자는 치료되지 않는 경우 또는 이전의 치료의 3선까지 받는 경우 적격일 것이다. 3. 환자는 2008 IWCLL 기준에 의해 치료에 대한 적응증을 가져야 한다. 4. 동의서에 서명하는 때에 18세 초과와 환자. 동의서를 이해하고 자발적으로 서명한다. 연구 절차 및 추적 관찰 실험을 준수할 수 있음. 5. 0-1의 ECOG/WHO 성능 상태. 6. 임신 가능성의 환자는 연구 동안 및 연구 약물의 마지막 용량 후 30일 동안 매우 효과적인 산아 제한(예를 들어, 콘돔, 임플란트, 주사, 조합된 경구 피임제, 일부 자궁내 장치[IUD], 금욕 또는 불임 파트너)을 기꺼이 실행해야 한다. 임신 가능성의 여성은, 초경을 경험하고 성공적인 외과적 불임수술(자궁절제술, 양측 난관 결찰술 또는 양측 난소 절제술)을 겪지 않거나, 폐경 후가 아닌, 임의의 여성을 포함한다. 폐경 후는 하기와 같이 정의된다: 또 다른 원인 없이 연속 12개월 이상의 무월경 및 35mIU/ml 초과와 보고된 혈청 난포 자극 호르몬(FSH) 수치; 임신 가능성의 남성은 외과적으로 불임수술되지 않은 임의의 남성이다. 7. 하기 중 모두로 표시되는 마대로 적절한 신장 및 간 기능: 참가하도록 허용되는 길버트병으로 인한 빌리루빈 상승을 가지는 환자를 제외하고, 1.5 x 기관의 정상 상한(ULN) 이하의 전체 빌리루빈; 2.5 x ULN 이하의 ALT; 및, 질환 관련되지 않는 경우, 코크로프트-가울트(Cockcroft-Gault) 식에 의해 계산된 마대로, 30ml/분 초과와 예상된 크레아티닌 청소율(CrCl). 8. 현재 치료되는 기저 세포, 피부의 편평 세포암종, 또는 자궁경부 또는 유방의 상피 암종을 배제하고, 3년 동안 이전의 악성종양이 없음. 9. 임신 가능성을 가지는 여성에 대해 (1일의 7일 내에) 뇨 임신 시험이 필요하다.

[0794] 배제 기준: 1. 임신 또는 수유 여성. 2. 등록 전 21일 내에 또는 이 실험과 동시에 화학치료제, 화학면역치료제, 단일클론 항체 치료, 방사선치료, 고용량 코티코스테로이드 치료제(매일 60mg 초과와 프레드니손 또는 등가물), 또는 면역치료제를 포함한 치료. 3. 연구 약물의 제1 용량 전 30일 내에 받은 조사 물질 또는 화합물 1을 이전에 섭취함. 이 시점 전에 어떤 조사 물질을 받은 경우, 약물 관련 독성은 연구 약물의 제1 용량 전에 1등급 이하로 돌아가야 한다. 4. 조절되지 않는 전신적 진균, 박테리아, 바이러스 또는 다른 감염(적절한 비정상 또는 다른 치료에도 불구하고, 개선 없이 감염과 연관된 계속되는 징후/증상을 나타내는 것으로 정의됨). 5. 조절되지 않는 자가면역 용혈성 빈혈(AIHA) 또는 자가면역 혈소판감소증(ITP)을 가지는 환자. 6. 이 프로토콜 동안 스크리닝 시에 500/ $\mu$ l 미만의 절대 호중구 수 및/또는 30,000/ $\mu$ l 미만의 혈소판 수로 정의된, 중증 조혈 불충분을 가지는 환자. 7. 임의의 다른 중증 공존 질환, 또는 화합물 1 및 리톡시마에 의한 치료를 겪도록 부당한 위험에 환자를 놓을 수 있는, 심각한 장기 기능이상 또는 심장, 신장, 간 또는 다른 장기 시스템을 수반한, 질환의 병력을 가진. 8. 스크리닝의 6개월 내에 중요한 심혈관 질환, 예컨대 조절되지 않는 또는 증상성 부정맥, 울혈성 심부전 또는 심근경색, 또는 뉴욕 심장 협회 기능 분류에 의해 정의된 임의의 클래스 3 또는 4 심장 질환. 9. 좌측속지 차단, 2차 정도 AV 차단 유형 II, 3차 정도 차단, 서맥 및 470msec 초과와 QTc를 포함하는, 중요한 스크리닝 ECG 비정상. 10. 연구에 참여하는 경우 허용 불가능한 위험에 대체를 놓는, 임의의 심각한 의학 병태, 실험실 비정상 또는 정신병. 11. 6개월 내에 뇌졸중 또는 뇌출혈의 병력. 12. 출혈 체질 또는 응고장애의 증거. 13. 1일 전 28일 내에 대수술 시술, 개방 생검 또는 상당한 외상 손상, 연구의 과정 동안 대수술 시술의 필요의 기대. 14. 1일 전 7일 내에 소수술 시술, 세침 흡인 또는 중심부 생검. 골수 흡인 및/또는 생검이 허용된다. 15. 심각한, 치유 불가 상처, 궤양 또는 골절. 16. 쿠마딘에 의한 치료. 최근에 쿠마딘을 받은 환자는 연구의 시작 전 적어도 7일 동안 쿠마딘을 받지 않아야 한다. 17. 임의의 화학치료제(예를 들어, 벤다무스틴, 사이클로포스파마이드, 펜토스타틴, 또는 플루다라빈), 면역치료제(예를 들어, 알렘투주맙 또는 오파투무맙), 골수 이식, 실험적 치료, 또는 방사선치료는 이 연구에서 치료 동안 금지된다. 18. QTc 간격을 연장하거나, 다형성 심실빈맥과 연관될 수 있는 것으로 알려진 약제(첨부 F 참조)의 사용은 시작 연구 약물의 7



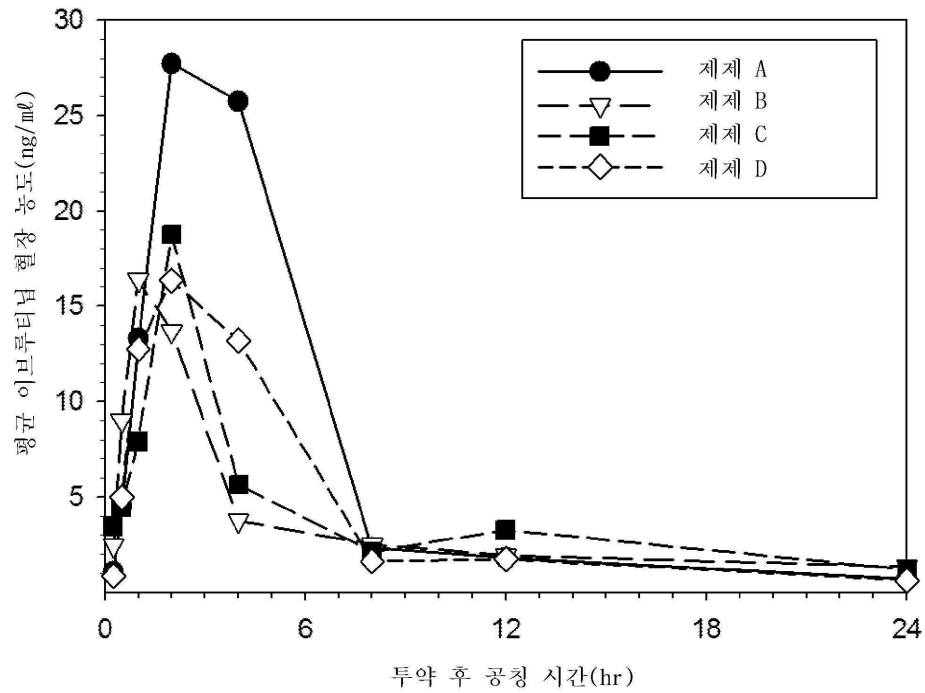
일 내에 및 연구 약물 치료 동안 금지된다.

[0795]

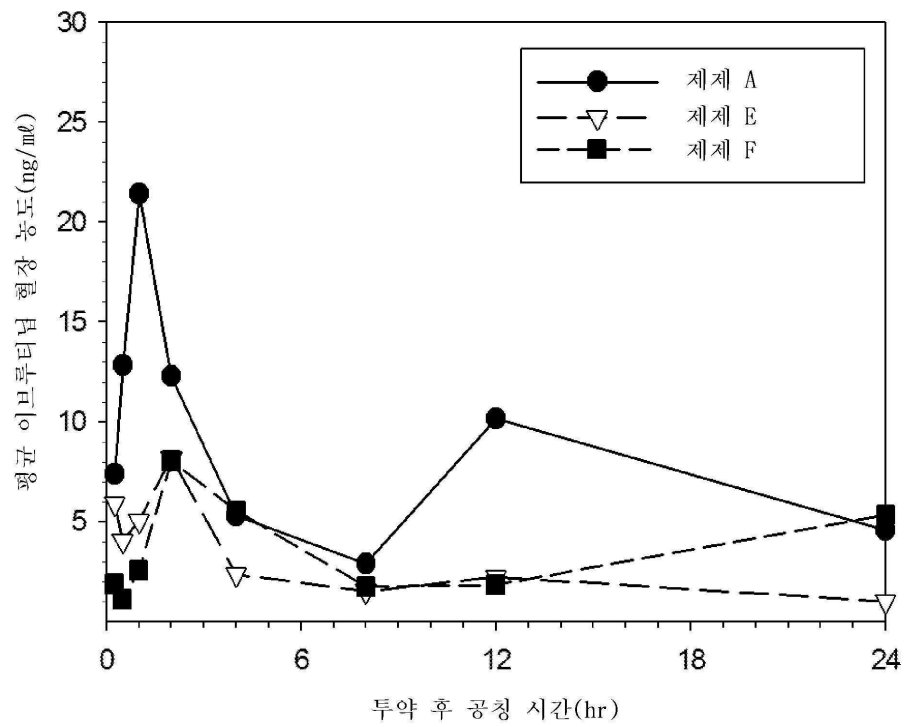
본 명세서에 기재된 예 및 실시형태는 예시적이고, 당해 분야의 당업자에게 제시된 다양한 변형 또는 변경은 본 개시내용 내에 포함되어야 한다. 당해 분야의 당업자에 의해 이해되는 것처럼, 상기 실시예에 기재된 특정한 성분은 다른 기능상 동등한 성분, 예를 들어 희석제, 결합제, 활택제, 필러 등에 의해 대체될 수 있다.

## 도면

### 도면1



도면2



도면3

